

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**БЕГЕЙ НАТАЛІЯ СТЕПАНІВНА**

УДК 615.453.6:615.22

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК,**  
**ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ**

226 «Фармація, промислова фармація»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н.С. Бегей

Науковий керівник: **Васенда Мар'яна Миколаївна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Бегей Н. С.* Розробка складу, технології та дослідження таблеток, які впливають на серцево-судинну систему. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» (22 «Охорона здоров'я»).

– Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 2023.

Дисертаційна робота присвячена розробці оптимального складу, технології та дослідженню комбінованого таблетованого лікарського засобу на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату з антигіпертензивною дією.

Опрацьовано та узагальнено літературні джерела щодо новітніх підходів лікування артеріальної гіпертензії в залежності від ускладнень, супутніх захворювань та серцево-судинного ризику. Проаналізовано літературні джерела щодо поєднання антигіпертензивних лікарських засобів, які призводять до зменшення ускладнень артеріальної гіпертензії, швидкого контролю та досягнення цільового рівня артеріального тиску. Встановлено, що поєднання кардіоваскулярних препаратів, таких як блокаторів кальцієвих каналів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту найчастіше застосовують при лікуванні артеріальної гіпертензії як найдієвіші лікарські засоби.

Запропоновано методологію створення твердих лікарських засобів на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату. Представлено характеристики активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин. Наведено фізико-хімічні, фармако-технологічні та мікробіологічні методи, які дозволили оцінити якість проміжних продуктів та готового лікарського засобу, а також розробити методи контролю якості для таблеток амлодипіну з еналаприлом.

Досліджено асортимент комбінованих серцево-судинних препаратів групи С за АТС класифікацією у реєстрах лікарських засобів 39 країн світу, знайдених в пошукових мережах та науковій літературі. Встановлено, що найбільш наповненою комбінованими препаратами є група С09. Кількість поєднань найрізноманітніша у групах С09 Засоби, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, С10 Гіполіпідемічні засоби, С07 Блокатори бета-адренорецепторів та С03 Сечогінні препарати, що є препаратами першого вибору для лікування АГ та ішемічної хвороби серця. У групі С09 засоби, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, найбільше комбінованих препаратів зустрічається з еналаприлом малеат. Порівняльні дослідження асортименту лікарських засобів, які впливають на серцево-судинну систему у 39 країнах підтверджують наявність препаратів, аналогів яких в Україні немає, зокрема на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату. Наведені результати показують доцільність створення та впровадження у вітчизняний ринок комбінованого лікарського засобу, на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату, який дозволить підвищити комплаєнс пацієнтів та зменшити витрати на фармакотерапію.

Здійснено дослідження з розробки оптимального складу та технології таблеток амлодипіну з еналаприлом методом вологої грануляції для лікування артеріальної гіпертензії. У результаті, теоретично та експериментально обґрунтовано склад таблеток амлодипіну з еналаприлом. Амлодипіну бесилат – 6,95 мг, еналаприлу малеат – 5,010 мг, натрію кроскармелоза – 4,318 мг, кальцію дигідрофосфат безводний – 166,381 мг, повідон К17 – 7,0 мг, кислота лимонна безводна – 5,341 мг, аеросил 200 – 2,0 мг, тальк – 1,5 мг, натрію стеарилфумарат – 1,5 мг.

На основі даних літературних джерел та даних експерименту було визначено цільовий профіль препарату амлодипіну з еналаприлом. Встановлено критичні показники якості, а також межі показників. Було визначено, що основними показниками, які впливали на якість досліджуваного лікарського

засобу є: «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Стійкість до роздавлення», «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення».

З метою вибору оптимальних допоміжних речовин при розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом методом вологої грануляції застосовували математичне планування експерименту на основі гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку. Вивчено 30 допоміжних речовин, які розділені на 6 груп (факторів) по 5 речовин (рівнів) у кожній: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, ковзні речовини, змащувальні речовини та стабілізуючі речовини.

Використовуючи критерій Дункана для кожного відгуку будували ранжований ряд переваг і здійснювали висновки про вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні показники проміжних продуктів та таблеток амлодипіну з еналаприлом. Вибір кращих поєднань допоміжних речовин при отриманні таблеток амлодипіну з еналаприлом проводили використовуючи узагальнений показник якості – функцію бажаності. В результаті проведених досліджень для подальшого експерименту були відібрані: серед наповнювачів – кальцій дигідрофосфат безводний, серед змащувальних речовин – натрію стеарилфумарат, в групі ковзних речовин перевагу отримали аеросил + тальк (1:1), серед стабілізуючих речовин переважає кислота лимонна безводна, із вибраних зв'язуючих речовин – повідон K17 та із розпушувачів, перевагу віддано натрій кроскармелозі.

Представлено результати досліджень застосування штучної нейронної мережі для підтвердження, що отримані статистичними методами фармако-технологічні показники таблеток амлодипіну з еналаприлом входять до 10 найкращих результатів, які були визначені синтезованою нейронною мережею прямого поширення. Було досліджено, що найкращий склад (кальцій дигідрофосфат безводний, натрій стеарилфумарат, аеросил + тальк (1:1), кислота лимонна безводна, повідон K17, натрій кроскармелоза) серед 10 комбінацій з оптимальними фармако-технологічними показниками таблеток амлодипіну з еналаприлом, які показала штучна нейронна

мережа, підтверджується результатами попередніх досліджень із застосуванням статистичних методів дисперсійного аналізу та функції бажаності.

З метою оптимізації складу таблеток амлодипіну з еналаприлом кількість вибраних допоміжних речовин (кальцій дигідрофосфат безводний, натрій стеарилфумарат, аеросил + тальк (1:1), кислота лимонна безводна, повідон K17, натрій кроскармелоза) вивчали в складі таблеток амлодипіну з еналаприлом методом випадкового балансу, у якому досліджували 7 кількісних факторів на трьох рівнях. Визначення значущих факторів дало можливість оптимізувати лікарську форму та визначити оптимальні кількості допоміжних речовин. Визначено, що кількості натрію кроскармелози, повідону K17 і кислоти лимонної безводної мали найбільший вплив на фармако-технологічні показники таблеток амлодипіну з еналаприлом.

Для подальших досліджень кількостей натрію кроскармелози, повідону K17 і кислоти лимонної безводної кожен з яких взято на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку. На основі проведених досліджень оновлено аналіз ризиків варіабельності формуляції та встановлено оптимальний склад таблеток амлодипіну з еналаприлом.

Згідно з проведеними дослідженнями, розроблено проєкт технологічного регламенту та обґрунтовано критичні параметри технологічного процесу на таблетки амлодипіну з еналаприлом. Технологія таблеток амлодипіну з еналаприлом апробована в умовах цеху з виробництва твердих лікарських форм АТ «Фармак».

Вивчено вплив зусилля пресування від 7,5 кН до 30 кН на показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом. Доведено, що тиск пресування 12,5 кН є оптимальним, та підтвердженим кінетикою розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів таблеток амлодипіну з еналаприлом. Результати

вивчених показників якості таблеток амлодипіну з еналаприлом відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

Визначено основні показники якості розроблених таблеток Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Супровідні домішки», «Кількісне визначення» та «Мікробіологічна чистота».

Розроблено, науково обґрунтовано та апробовано проєкт методів контролю якості досліджуваних таблеток амлодипіну з еналаприлом з використанням методу вискоефективної рідинної хроматографії. Проведено мікробіологічні випробування досліджуваних таблеток амлодипіну з еналаприлом. Отримані результати свідчать про відповідність розроблених таблеток амлодипіну з еналаприлом нормативним документам за вказаними вище показниками якості.

За результатами проведених досліджень вивчення стабільності, визначено термін придатності препарату Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг, що становить 24 місяці.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше створено вітчизняний комбінований ЛЗ у вигляді таблеток Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг. Досліджено стабільність та встановлено умови зберігання і терміни придатності готового лікарського засобу. За допомогою планів дисперсійного і регресійного аналізів встановлено взаємозв'язок між фізичними, технологічними властивостями АФІ, допоміжних речовин (ДР) та фармако-технологічними властивостями готового ЛЗ. Запропоновано альтернативний метод статистичної обробки результатів експерименту з використанням штучної нейронної мережі. Опрацьовано методи аналізу амлодипіну бесилат та еналаприлу малеат в таблетках.

Новизна досліджень підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель «Спосіб виготовлення таблеток амлодипіну з еналаприлом 5 мг/5 мг № 151342 від 06.07.2022 р.

*Практичне значення отриманих результатів.* Розширення вітчизняного фармацевтичного ринку за рахунок випуску нового комбінованого ЛЗ: Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг № 30. Технологія апробована в промислових умовах АТ «Фармак» (акт впровадження від 10.08.2022 р.).

Розроблено проєкт МКЯ на комбінований ЛЗ «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг», який апробовано у промислових умовах АТ «Фармак» (Додаток Г). Розроблена методика визначення профілів розчинення амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату з таблеток, яка може бути використана для практичних досліджень аналітичними лабораторіями (акт апробації від 09.08.2022 р.)

Фрагменти дисертації впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 26.01.2023 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 30.01.2023 р.), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 03.02.2023 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 07.02.2023 р.), кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.03.2023 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 09.03.2023 р.).

*Ключові слова:* серцево-судинна система, антигіпертензивні ЛЗ, комбіновані таблетки, еналаприлу малеат, амлодипіну бесилат, маркетингові дослідження, фармацевтична розробка, математичне планування експерименту, фармако-технологічні дослідження, штучні нейронні мережі, методи контролю якості, ВЕРХ, профілі розчинення, стабільність.

## ANNOTATION

*Behei N. S.* Development of the composition, technology and research of tablets that affect the cardiovascular system. – Qualifying scientific work with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 “Pharmacy, industrial pharmacy” (22 “Healthcare”). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2023.

The thesis presents an experimental study of the development of the optimal composition, technology and research of a combined tablets based on amlodipine besylate and enalapril maleate with antihypertensive effect.

A scientific literature review regarding on the latest approaches to treatment of arterial hypertension depending on complication, comorbidities and cardiovascular risk have been studied and summarized. Scientific literary data about the combination of antihypertensive remedies, which affect to a reduction in complications of arterial hypertension, rapid control and achievement of the target blood pressure level, have been analyzed and generalized. It has been established that a combination of cardiovascular medicines, such as calcium channel blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors, are often used in the treatment of arterial hypertension as the most effective pharmaceuticals.

A methodology of the development of solid dosage forms with amlodipine besylate and enalapril maleate has been suggested. The characteristics of active pharmaceutical ingredients and excipients have been presented. Physico-chemical, pharmaco-technological and microbiological methods have been conducted, which allowed to assess the quality of intermediate products and the finished medicinal product, as well as to investigate the quality control methods for tablets with amlodipine and enalapril.



It has been studied the assortment of combined cardiovascular remedies of «C» group according to the ATC classification in the registers of medicines of 39 countries of the world, which were found on the Web and in the scientific literature. It has been established that the C09 group is the most filled with combined drugs. The number of combinations is the most diverse in groups C09 Agents acting on the renin-angiotensin system, C10 Lipid modifying agents, C07 Beta blocking agents and C03 Diuretics, which are drugs of first choice for the treatment of hypertension and coronary heart disease. In the C09 group of agents acting on the renin-angiotensin system, the largest number of combined drugs occurs with enalapril maleate. Comparative studies of the assortment of drugs that affect the cardiovascular system in 39 countries confirm the presence of drugs that have no analogues in Ukraine, in particular, based on amlodipine besylate and enalapril maleate. Marketing studies results confirm the expediency of development a combined medicinal product with amlodipine besylate and enalapril maleate and implementation it on the domestic market. It is assumed that such a composition will increase patient compliance and reduce the pharmacotherapy cost.

A study of the development of the optimal composition and technology of amlodipine tablets with enalapril for the treatment of arterial hypertension by the wet granulation method has been carried out. As a result, the composition of amlodipine tablets with enalapril has been theoretically and experimentally explained. Amlodipine besylate – 6.95 mg, enalapril maleate – 5.010 mg, croscarmellose sodium – 4.318 mg, calcium dihydrogen phosphate anhydrous – 166.381 mg, povidone K17 – 7.0 mg, citric acid anhydrous – 5.341 mg, Aerosil 200 – 2.0 mg, talc – 1.5 mg, sodium stearyl fumarate – 1.5 mg.

Concerning literary data review and experimental results, the target profile of the medicinal product with amlodipine and enalapril has been determined. Critical quality attribute, as well as limits of parameters, have been established. It was specified that the main indicators that influenced the quality of the investigated medicinal product are: “Uniformity of dosage units”, “Dissolution”, “Resistance to crushing”, “Related substances” and “Assay”.

In order to select the optimal composition of excipients for tablets by the wet granulation method, mathematical planning of the experiment based on the hyper-Greek-Latin square of the second order has been used. 30 excipients have been studied, which were divided into 6 groups (factors) of 5 excipients (levels) in each: fillers, leavening agents, binders, sliding substances, lubricating substances and stabilizing substances.

Using Duncan's criterion for each response, a ranked number of advantages has been built and conclusions has been made about the influence of excipients on the pharmaco-technological indicators of intermediate products and tablets. The selection of the best combinations of excipiemnts in the preparation of tablets has been carried out using a generalized quality indicator – the function of desirability. As a result of the conducted research, the following excipients have been selected for further experimentation: among the fillers – anhydrous calcium dihydrogen phosphate; among the lubricants – sodium stearyl fumarate; in the group of lubricants – Aerosil and talc was preferred (1:1); anhydrous citric acid predominates among the stabilizing substances; povidone K17 is the best among the selected binders; and croscarmellose sodium is preferred among the leavening agents.

The results of research on the application of an artificial neural network are presented to confirm that the pharmaco-technological indicators of tablets obtained by statistical methods are among the 10 best results that have been determined by the synthesized neural network of direct propagation. It has been determined that among the 10 best combinations with optimal pharmaco-technological indicators shown by the artificial neural network, the composition of anhydrous calcium dihydrogen phosphate, sodium stearyl fumarate, Aerosil and talc was preferred (1:1), anhydrous citric acid, povidone K17 and croscarmellose sodium coincides with the results of previous studies using statistical methods of variance analysis and desirability functions.

In order to optimize the composition of amlodipine tablets with enalapril, selected excipients (calcium dihydrogen phosphate anhydrous, sodium stearyl fumarate, Aerosil + talc (1:1), citric acid anhydrous, povidone K17, croscarmellose

sodium) were studied in their quantity in the composition of tablets using the random balance method, in which studied 7 quantitative factors at three levels. Determination of significant factors made it possible to optimize the pharmaceutical form and determine the amount of excipients. It has been determined that the amount of croscarmellose sodium, povidone in K17 and anhydrous citric acid had the greatest impact on the pharmaco-technological parameters of the tablets.

For further studies of the amounts of croscarmellose sodium, povidone K17 and anhydrous citric acid, each of which has been taken at five levels, a symmetrical composite rotatable uniform plan of the second order has been used. On the basis of the conducted research, the risk analysis of formulation variability has been updated and the optimal composition of amlodipine tablets with enalapril has been determined.

According to the conducted research, a draft technological regulation has been developed and the critical parameters of the technological process for amlodipine tablets with enalapril has been substantiated. The technology of tablets has been tested at the solid dosage forms production facilities of JSC "Farmak".

The impact of compression force from 7,5 kN to 30 kN on quality indicators of amlodipine tablets with enalapril has been studied. It has been proven that the compressing range of 12.5 kN is optimal, and confirmed by the dissolution kinetics of the active pharmaceutical ingredients of amlodipine tablets with enalapril. The results of the studied indicators of the quality of tablets are under the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The main quality indicators of the developed tablets with amlodipine and enalapril 5 mg/5 mg has been determined: "Description", "Identification", "Average weight", "Uniformity of dosage units", "Dissolution", "Related substances", "Assay" and "Microbiological purity".

The project of methods of quality control of the studied tablets of amlodipine with enalapril using the method of high-performance liquid chromatography has been developed, scientifically substantiated and tested. Microbiological tests of the studied

tablets have been carried out. The obtained results testify to the compliance of the developed tablets with the regulatory documents according to the quality parameters indicated above.

According to the results of stability studies, it has been established that the shelf life of tablets with amlodipine and enalapril 5 mg/5 mg is 24 months.

*The scientific novelty of the obtained results.* For the first time, a domestic combined drug has been developed of Amlodipine tablets with enalapril 5 mg/5 mg. The stability, storage conditions and shelf life of tablets with amlodipine and enalapril 5 mg/5 mg were determined. With the help of dispersion and regression analysis plans, the correlation between the physical and technological properties of the API, excipients and the pharmaco-technological properties of the tablets was established. An alternative method of statistical processing of experimental results using an artificial neural network is proposed. Methods of analysis of amlodipine besylate and enalapril maleate in tablets have been developed.

The novelty of the research is confirmed by the declaratory patent of Ukraine for the utility model “Method of manufacturing amlodipine tablets with enalapril 5 mg/5 mg” № 151342 dated 06.07.2022.

*The practical significance of the obtained results* is in the expansion of the domestic pharmaceutical market due to the release of a new combined medicinal product: amlodipine with enalapril, tablets, 5 mg/5 mg № 30. The technology has been tested of JSC “Farmak” (implementation act dated 10.08.2022).

The project of methods of quality control of the studied tablets of amlodipine with enalapril has been developed and tested of JSC “Farmak”. A method for determining the dissolution profiles of amlodipine besylate and enalapril maleate from tablets has been developed, which can be used for practical research by analytical laboratories (implementation act dated 09.08.2022).

Some fragments of scientific researches introduced into the educational process of the departments: technology of biologically active substances, pharmacy and biotechnology of Lviv Polytechnic National University (act of implementation from 26.01.2023 p.); pharmaceutical disciplines of Uzhhorod National University

(act of implementation from 30.01.2023 p.); pharmacy of National Pirogov Memorial Medical University (act of implementation from 03.02.2023 p.); drug technology and biopharmaceutics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (act of implementation from 07.02.2023 p.); industrial technology of drugs of National University of Pharmacy (act of implementation from 14.03.2023 p.), pharmacy of Bukovinian State Medical University (act of implementation from 09.03.2023 p.).

*Keywords:* cardiovascular system, antihypertensive drugs, combined tablets, enalapril maleate, amlodipine besylate, marketing studies, pharmaceutical development, mathematical planning of an experiment, pharmaco-technological research, artificial neural networks, quality control methods, HPLC, dissolution profiles, stability.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. Фармацевтичний часопис. 2018;2:102-10. (Особистий внесок – опрацювання та узагальнення інформації, корекція статті).

2. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодипіну з еналаприлом. Фармацевтичний журнал. 2020;1:41-53. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, опис результатів дисперсійного аналізу, написання статті).

3. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом. Український біофармацевтичний журнал. 2020;2(63):24-29. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, опис результатів, написання статті).

4. Бегай НС, Тригубчак ОВ. Дослідження профілів розчинення таблеток амлодипіну з еналаприлом. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;132(3):68-75. (Особистий внесок – проведення досліджень, підготовка статті до друку).

5. Behei N, Tryhubchak O, Pryumak B. Development of Amlodipine and Enalapril Tablets Based on QbD Using an Artificial Neural Networks. Pharmacia. 2022;69(3):779-789. **SCOPUS (Q3)** (Особистий внесок – проведення технологічних досліджень, опис експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).

6. Behei NS, Tryhubchak OV. Marketing research of combined drugs for treatment of cardiovascular diseases. Ceska a Slovenska Farmacie. 2023;72:79-94. **SCOPUS (Q3)** (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, опис результатів експерименту, підготовка статті до друку).

7. Тригубчак КВ, Бегай НС, власники патенту. Спосіб виготовлення таблеток амлодипіну з еналаприлом. Патент України 151342. 6 лип. 2022. 4 с. (Особистий внесок – проведення досліджень, підготовка документів для патенту).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

8. Тригубчак ОВ, Бегай НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 27-28 вер. 2018; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2018. с. 136-138.

9. Бегай НС, Лисенко ОС. Особливості використання допоміжних речовин при розробці комбінованих таблеток. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології»; 18 лист. 2018; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2018. с. 237-238.

10. Бегей НС. Маркетингові дослідження комбінованих лікарських засобів, які впливають на серцево-судинну систему. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики»; 21 бер. 2019; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2019. с. 237-238.

11. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Використання методів математичного планування експерименту при фармацевтичній розробці. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 15-17 квіт. 2019; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2019. с. 210.

12. Тарапон КВ, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України; 19-20 вер. 2019; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2019. с. 132-134.

13. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Етапи проведення дослідження для розробки твердих лікарських засобів. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 23-24 вер. 2020; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2020. с. 67.

14. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Розробка методів контролю якості та вивчення стабільності таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету; 10 вер. 2021; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2021. с. 56-58.

15. Тарапон КВ, Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження стабільності та визначення терміну придатності таблеток німесулідіду з пролонгованим вивільненням і таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали IX Міжнародної науково-практичної конференції; 11-12 лист. 2021; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2021. с. 206-207.

16. Тарапон КВ, Бегей НС, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів у формі таблеток. Матеріали ІV Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво»; 23-25 лист. 2022; Суми, Україна. Суми: Сумський державний університет; 2022. с. 251-252.

17. Грошовий ТА, Демчук МБ, Маланчук НВ, Бегей НС, Тарапон КВ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських засобів. Матеріали Х Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича; 10-11 трав. 2023; Харків, Україна. Харків: Національний фармацевтичний університет; 2023. с. 64-65.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ		20
ВСТУП		21
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури)	27
	1.1 Загальний стан проблеми артеріальної гіпертензії та новітні підходи до лікування	27
	1.2 Особливості поєднання кардіоваскулярних препаратів	34
	1.3 Дизайн досліджень при створенні таблетованих лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії	41
РОЗДІЛ 2	ЗАГАЛЬНА КОНЦЕПЦІЯ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	49
	2.1 Дизайн дисертаційного дослідження	49
	2.2 Характеристика об'єктів дослідження	51
	2.3 Використані методи аналізу	53
	2.3.1 Фармако-технологічні методи дослідження напівпродуктів та готового продукту	54
	2.3.2 Фізико-хімічні методи дослідження	56
	2.3.3 Математичне планування експерименту	57
	2.3.4 Штучні нейронні мережі	58
РОЗДІЛ 3	АНАЛІЗ РИНКУ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ	60
	3.1 Загальна характеристика групи С	60
	3.2 С01 Кардіологічні препарати	63
	3.3 С02 Гіпотензивні засоби	64
	3.4 С03 Сечогінні препарати	64

	3.5 C04 Периферичні вазодилататори	65
	3.6 C05 Ангіопротектори	65
	3.7 C07 Блокатори бета-адренорецепторів	67
	3.8 C08 Антагоністи кальцію	70
	3.9 C09 Засоби, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему	70
	3.10 C10 Гіполіпідемічні засоби	72
	3.11 Комбіновані препарати на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату	75
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З АКТИВНИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ – АМЛОДИПІНУ БЕСИЛАТ ТА ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТ	78
	4.1 Цільовий профіль якості таблеток амлодипіну з еналаприлом	78
	4.2 Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодипіну з еналаприлом	87
	4.3 Штучні нейронні мережі	110
	4.4 Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом	114
	4.5 Оптимізація складу таблеток амлодипіну з еналаприлом	123
	4.6 Вплив технологічних параметрів на показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом	129
РОЗДІЛ 5	РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ, ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ	144
	5.1 Дослідження профілів розчинення таблеток амлодипіну з еналаприлом	144

5.2 Розробка методів контролю якості таблеток амлодипіну з еналаприлом	146
5.3 Оцінка результатів дослідження стабільності таблеток амлодипіну з еналаприлом	157
ВИСНОВКИ	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	163
ДОДАТКИ	185

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- Ph.Eur. – European Pharmacopoeia (Європейська фармакопея);  
IR – immediate-release (негайне вивільнення);  
QbD – Quality by design (якість в процесі розробки);  
SR – sustained-release (продовжане вивільнення);  
USP – United States Pharmacopoeia (Фармакопея Сполучених штатів Америки);  
АГ – артеріальна гіпертензія;  
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;  
БАБ – бета-адреноблокатори;  
БКК – блокатори кальцієвих каналів;  
БРА – блокаторів рецепторів до ангіотензину II;  
БСК – Біофармацевтична класифікаційна система;  
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;  
ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза;  
ДР – допоміжна речовина;  
ДФУ – Державна Фармакопея України;  
ЕЦ – етилцелюлоза;  
ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛФ – лікарська форма;  
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;  
ПЕГ – поліетиленгліколь;  
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система;  
СЗ – стандартний зразок;  
ССЗ – серцево-судинні захворювання;  
ССС – серцево-судинна система;  
ФТП – фармако-технологічні показники.

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Серцево-судинні захворювання є провідною причиною смерті у світі та одним із найпоширеніших захворювань, які впливають на повноцінне життя людини. Високий кров'яний тиск є головним фактором ризику даних захворювань і вражає понад 1 мільярд дорослих людей [1]. Одне із перших місць серед даної патології посідає артеріальна гіпертензія, яка є основним фактором ризику розвитку інсульту, інфаркту міокарда, серцевої та ниркової недостатності, що підвищує ризик смертності та призводить до ранньої інвалідизації [2, 3]. Одним із першочергових завдань фармацевтичної галузі є розробка і впровадження у виробництво високоефективних серцево-судинних лікарських препаратів.

Для підвищення ефективності фармакотерапевтичної дії та збільшення безпечності отримують комбіновані препарати. Основною перевагою комбінованої антигіпертензивної терапії є поєднання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з різними механізмами дії для досягнення додаткової антигіпертензивної активності та зменшення виникнення побічних ефектів [4]. Одним з оптимальних шляхів є застосування науково обґрунтованих препаратів різних фармакологічних груп в одному лікарському засобі (ЛЗ). При цьому підвищуються безпечність та ефективність антигіпертензивної терапії, знижується вартість лікування, а також підвищується комплаєнс пацієнтів до фармакотерапії [5]. Найчастіше у комбінованих препаратах поєднують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), зокрема еналаприлу малеат та антагоністи кальцію – амлодипіну бесилат [6, 7].

Серед лікарських форм для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) перевагу мають тверді лікарські засоби у формі таблеток. Оскільки дана лікарська форма (ЛФ) є зручною у застосуванні, має точність дозування, регулювання всмоктування лікарських речовин із таблеток у місці локалізації (шлунок, кишківник тощо), а також за часом; можливість об'єднати несумісні

за фізико-хімічними властивостями та терапевтичною дією лікарські речовини; можливість приховати неприємний запах, смак, колір [8, 9].

Розробку ЛЗ найчастіше розпочинають із планування експерименту, що представляє структурований та методичний метод визначення взаємозв'язку між факторами, що впливають на процес, і якістю готової продукції. Для цього застосовують різні математико-статистичні методи [10, 11].

Для досягнення ефективної розробки лікарських засобів з підвищеною якістю та економією ресурсів дослідники, все частіше, використовують систематичний підхід щодо впровадження якості протягом досліджень. Дизайн якості (QbD) – це обґрунтований підхід до фармацевтичної розробки, і його розробники беруть за основу від початку формування цілей дослідження до випуску готового ЛЗ [12, 13, 14]. Застосування принципів QbD у розробці ЛЗ забезпечує гарантію якості ліків для пацієнтів та лікарів, а також зменшення ризиків на етапах виробництва. Цього можна досягти за допомогою якісного планування експерименту, збору попередніх даних про досліджуваний об'єкт, включення всіх факторів та контроль ЛЗ з врахуванням усіх фармако-технологічних показників (ФТП). Планування на засадах QbD дає результати, які мінімізують кількість досліджень для розробки оптимального складу та технології лікарського препарату [15]. Принципи QbD закладені в нормативних документах із фармацевтичної розробки (ICH Q8) [16], управління ризиками для якості (ICH Q9) та фармацевтичної системи якості (ICH Q10) [17].

У зв'язку з вищезазначеним, створення лікарських засобів на основі QbD для лікування артеріальної гіпертензії, а саме комбінованих таблеток на основі антигіпертензивних речовин різних фармакологічних груп є актуальним для фармацевтичної науки й практики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського «Дослідження із створення лікарських засобів направленої

дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоекономічного аналізу, фармакологічної і клінічної активності» (номер державної реєстрації 0120U002194); виконана відповідно до планів розробки та впровадження нових ЛЗ у промислових умовах АТ «Фармак».

**Мета дослідження:** розробити оптимальний склад та технологію комбінованого ЛЗ у вигляді таблеток для лікування артеріальної гіпертензії.

**Завдання дослідження:**

1. Провести літературний пошук для обґрунтування доцільності розробки таблеток на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату.

2. Провести маркетингові дослідження ринку комбінованих ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ).

3. Розробити оптимальний склад та технологію виготовлення комбінованих ЛЗ.

4. Розробити метод дослідження кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в готовому препараті.

5. Опрацювати методи ідентифікації та кількісного визначення АФІ у готовому ЛЗ.

6. Розробити проєкт методів контролю якості на досліджуваній ЛЗ.

7. Вивчити стабільність та встановити терміни придатності досліджуваного препарату.

*Об'єкти дослідження* – експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості таблеток амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг з використанням органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних методів дослідження.

*Предмет дослідження* – АФІ, фармацевтичний ринок, таблетки з амлодипіном бесилатом та еналаприлом малеатом, ДР.

*Методи дослідження:* маркетингові, QbD (дисперсійний аналіз, функція бажаності, метод випадкового балансу, метод регресійного аналізу), штучні нейронні мережі, технологічні, статистичні, фізико-хімічні (лазерна дифракція, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше створено вітчизняний комбінований ЛЗ у вигляді таблеток Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг. Досліджено стабільність та встановлено умови зберігання і терміни придатності готового лікарського засобу. За допомогою планів дисперсійного і регресійного аналізів встановлено взаємозв'язок між фізичними, технологічними властивостями АФІ, допоміжних речовин (ДР) та фармако-технологічними властивостями готового ЛЗ. Запропоновано альтернативний метод статистичної обробки результатів експерименту з використанням штучної нейронної мережі. Опрацьовано методи аналізу амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату в таблетках.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розширення вітчизняного фармацевтичного ринку шляхом випуску нового комбінованого ЛЗ: Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг № 30. Технологія апробована в промислових умовах АТ «Фармак» (акт впровадження від 10.08.2022 р.).

Розроблено проєкт МКЯ на комбінований ЛЗ «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг», який апробовано у промислових умовах АТ «Фармак» (Додаток Г). Розроблена методика визначення профілів розчинення амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату з таблеток, яка може бути використана для практичних досліджень аналітичними лабораторіями (акт апробації від 09.08.2022 р.).

Фрагменти дисертації впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 26.01.2023 р.) кафедри фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 30.01.2023 р.), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 03.02.2023 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 07.02.2023 р.), кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт



впровадження від 14.03.2023 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 09.03.2023 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною працею. Автором проведено опрацювання та узагальнення літературних джерел щодо проблем артеріальної гіпертензії та новітніх підходів до лікування в залежності від ускладнень та супутніх захворювань. Проведено аналіз фармацевтичних ринків 39 країн світу, а саме ЛЗ групи С за АТС класифікацією. Запропоновано методологію створення твердих ЛЗ на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату. Проведено фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження АФІ, порошкових сумішей для таблетування з різними ДР, також здійснено дослідження основних показників таблеток амлодипіну з еналаприлом. Визначено цільовий профіль препарату амлодипіну з еналаприлом та встановлено критичні показники якості, а також межі показників. За допомогою методів математичного планування та штучних нейронних мереж розроблено дизайн експерименту, проведено статистичну обробку та тлумачення результатів експерименту. Розроблено оптимальний склад та технологію таблеток на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату. Запропоновано проєкти технологічних регламентів та проєкт методів контролю якості (МКЯ) на досліджуванні таблетки амлодипін з еналаприлом. Встановлено умови та термін зберігання таблеток амлодипіну з еналаприлом на основі досліджених показників якості.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів, узагальнення та висновки проведені разом з науковим керівником.

Автор висловлює щиру вдячність за консультативну допомогу на етапах виконання дисертаційної роботи світлої пам'яті доктору фармацевтичних наук, професору Грошовому Тарасу Андрійовичу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.); VII

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 23 листопада 2018 р.); VII Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 21 березня 2019 р.); XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, релігія та перспективи розвитку», присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р.); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (м. Харків, 10 вересня 2021 р.); IX Міжнародній науково-практичній конференції, яка присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (м. Суми, 23-25 листопада 2022 р.); X Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (м. Харків, 10-11 травня 2023 р.).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, серед яких 6 статей, з яких 2 опублікованні у журналах, проіндексованих у базі даних Scopus, 10 публікацій у матеріалах наукових форумів, 1 патент на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, який містить 180 найменування (35 – кирилицею і 145 – латиницею), і додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями та 51 рисунком. Список використаних джерел і додатки викладено на 56 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**  
**(огляд літератури)**

1.1 Загальний стан проблеми артеріальної гіпертензії та новітні підходи до лікування.

Серцево-судинна патологія – основна причина захворюваності, інвалідизації та смертності осіб працездатного віку в усіх країнах світу [1,18]. В Україні гіпертонічна хвороба є важливою медико-соціальною проблемою, яка призводить до більшості серцево-судинних ускладнень. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) в Україні становить 30 % у загальній популяції та залежить від віку [19].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті у світі та одним із найпоширеніших захворювань, які впливають на повноцінне життя людини. У 2011 році Організація об'єднаних націй офіційно визнала неінфекційні захворювання, включаючи ССЗ, як основну проблему для глобального здоров'я [20, 21]. Високий кров'яний тиск є головним фактором ризику серцево-судинних захворювань і вражає понад 1 мільярд дорослих людей [1, 18]. Окрім традиційних факторів ризику, погана якість повітря пов'язана зі збільшенням тягаря ССЗ у країнах, що розвиваються [24, 2]. Більшість ССЗ можна попереджати шляхом прийняття заходів впливу на популяційному рівні та в межах територіальних громад щодо таких факторів ризику, як тютюнопаління, нераціональне харчування, ожиріння, фізична інертність, шкідливе вживання алкоголю, артеріальна гіпертензія, діабет, гіперліпідемія [22, 23].

Еквівалентний внесок ініціатив з профілактики, фармацевтичних розробок та технологічних удосконалень призвів до важливого успіху у зменшенні смертності, пов'язаної із ССЗ в деяких країнах західного світу. Однак

збільшення тривалості життя, неповне дотримання настанов, труднощі в переконанні населення дотримуватися заходів профілактики ризик смерті від ССЗ залишається надзвичайно високим [26, 27].

В Україні відзначається один з найвищих показників смертності від ССЗ у Європі, що складає 772,1 випадок серед чоловіків та 440,9 серед жінок на 100 000 населення [28]. Високий кров'яний тиск є головним фактором ризику ССЗ у всьому світі та вражає понад 1 мільярд дорослих людей [29, 30].

Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи (ССС). Згідно з офіційною статистикою, в Україні зареєстровано 12,3 мільйон пацієнтів з АГ, що становить близько 31 % дорослого населення. Тобто АГ виявляють майже у кожній третій дорослій людині [2, 31, 32].

Будучи серйозним прогностичним фактором ризику розвитку інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, миготливої аритмії, ниркової недостатності, цереброваскулярних захворювань, деменції, захворювань периферичних судин тощо, АГ виступає ключовим фактором ризику в безперервному ланцюгу патологічних змін ССС загалом і організму людини в цілому [33, 34, 35].

Головна мета лікування пацієнтів з АГ — максимально можливе зниження потенційного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень шляхом досягнення та підтримання цільового рівня артеріального тиску. У Європейських рекомендаціях ESH/ESC щодо ведення хворих з АГ у 2018 році було встановлено цільовий рівень артеріального тиску на рівні, менший за 130/85 мм рт.ст., а також модифікації факторів кардіоваскулярного ризику та ефективного лікування коморбідної патології [36, 37].

Ангіотензинова система реніну відіграє головну роль у патогенезі АГ, яка є фактором ризику ішемічної хвороби серця, інсульту, ниркової та серцевої недостатності [38]. Патофізіологія підвищеного артеріального тиску свідчить, що поява змін повинна бути зумовлена підвищеним серцевим викидом, підвищеним периферичним судинним опором або поєднанням обох. Кожен з

цих механізмів також регулюється гемодинамічними, нервовими, гуморальними та нирковими процесами, всі вони різняться за своїм внеском від однієї людини до іншої [39, 40, 41]. Цілком ймовірно, що велика кількість взаємопов'язаних факторів сприяє підвищенню артеріального тиску у пацієнтів з гіпертонією, і їх відносна роль може відрізнятись між окремими людьми. Серед факторів, які інтенсивно вивчаються, є споживання солі, ожиріння та інсулінорезистентність, ренінангіотензинова система та порушення в роботі симпатичної нервової системи. В останні кілька років були оцінені і інші фактори, включаючи генетику, ендотеліальну дисфункцію та низьку вагу при народженні [42, 43, 44, 45].

Відповідно до оновлень Європейських рекомендацій ESH / ESC (2018), чим вище загальний ризик ССС пацієнта, тим слід ретельніше контролювати артеріальний тиск і розпочати раніше лікування препаратами, щоб знизити його до цільового рівня [46].

Сучасний лікар не може фокусуватися виключно на проблемі досягнення цільового рівня артеріального тиску, оскільки переважна більшість пацієнтів з АГ має супутні захворювання. Тому він має виважено підійти до вибору (підбору) терапії: відповісти, чи покращує прогноз життя зазначена терапія, як вона вплине на вуглеводний, ліпідний обміни, чи дозволить запобігти новим випадкам цукрового діабету, чи має кардіо-, нефро-, церебропротекторний вплив [47, 5]. Призначена терапія має позитивно впливати на перебіг супутньої патології, ступінь ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка, нефропатії, ретинопатії, гіперплазії інтими тощо) та нівелювати негативну дію основних чинників ризику. Одним із пріоритетних підходів щодо лікування пацієнтів високого кардіологічного ризику з АГ II–III ступеня тяжкості є застосування комбінованої антигіпертензивної терапії. Призначення монотерапії таким пацієнтам зазвичай неефективне: при рівні артеріального тиску  $>160/100$  мм рт. ст. (АГ II–III ступеня) рекомендовано починати лікування з призначення декількох представників різних антигіпертензивних груп одночасно [5].

Сьогодні арсенал лікаря налічує досить велику кількість препаратів. Згідно з чинними рекомендаціями для лікування АГ використовують препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему, сечогінні препарати, блокатори бета-адренорецепторів, антагоністи кальцію та периферичні вазодилататори, які відрізняються дозою, діючою речовиною та механізмом дії. Великий список препаратів часто ставить лікаря в складне становище, коли він повинен приймати рішення з якого препарату почати лікування АГ у конкретного пацієнта [48, 49].

Лікування препаратами можна розпочинати одним препаратом або комбінованим препаратом [50, 51]. Рекомендації ESH/ESC з 2007 року свідчать про те, що незалежно від використовуваного класу препаратів монотерапія ефективна лише у незначної частки хворих, і більша частина пацієнтів потребує принаймні двох АГ препаратів [49, 52]. Рекомендована перша лінія лікування складається з препаратів, що входять до складу наступних чотирьох класів ЛЗ: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори ангіотензину II підтипу 1 (сартани), блокатори кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридинового типу та тіазидоподібні діуретики. Незважаючи на те, що блокатори бета-адренорецепторів поступаються цим класам речовин щодо серцево-судинного захисту [53], в деяких країнах вони є затвердженим компонентом лікування першого ряду. Бета-адреноблокатори (БАБ) застосовуються у пацієнтів, які страждають на стенокардію, які перенесли інфаркт міокарда в минулому, або мали серцеву недостатність, або для контролю серцевого ритму [49, 54, 55].

Очевидна особливість сучасної еволюції медикаментозного лікування АГ – зростання ролі комбінованої антигіпертензивної терапії. Це зумовлено, з одного боку, переконливими доказами ролі АГ як потужного фактора ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, з іншого – недостатнім контролем рівня артеріального тиску у більшості пацієнтів у різних регіонах світу [56, 57, 58]. У багатьох випадках комбінована терапія покращує швидкість контролю артеріального тиску та вимагає менше часу для досягнення цільового

артеріального тиску або кращу переносність, ніж монотерапія вищими дозами. Додаткові переваги можуть включати вартість, економію та кращий комплаєнс. Ключовою передумовою для зменшення ймовірності ускладнень АГ є досягнення цільових рівнів артеріального тиску, що також зумовлює часту потребу в поєднанні антигіпертензивних засобів. Відтак, комбінована терапія визнана в сучасних узгоджених рекомендаціях пріоритетним напрямом медикаментозного лікування АГ [59, 60, 61].

Тепер призначення антигіпертензивних препаратів здійснюється виходячи з очікуваної ефективності наявності супутніх захворювань та протипоказань. Наприклад, БАБ, маючи недостатній профілактичний ефект у літньої людини з АГ щодо профілактики інсультів, повинні бути призначені при супутній ішемічній хворобі серця та/або хронічній серцевої недостатності, а також для уповільнення темпу серцевих скорочень при синусовому ритмі або фібриляції [62, 63, 64]. З точки зору протипоказань важливо, що жінкам фертильного віку, які планують вагітність, слід відмовитись від хронічного приймання ІАПФ та блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) [65].

Найбільш поширеною групою антигіпертензивних засобів є ІАПФ. Близькі до них спектру клінічного ефекту БРА менш поширені. Частота сумарного використання цих препаратів становить більш ніж половина всіх АГ препаратів у нашій країні та світі. При комбінованій терапії кожна з цих груп є основою із добовим дозуванням препарату від середнього до максимального [66]. В схеми лікування АГ найчастіше включають еналаприлу малеат [67, 68]. Він пригнічує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, що призводить до зменшення активності ренін-ангіотензинової системи, крім цього, зменшується вивільнення норадреналіну, збільшується утворення брадикініну та вазодилатуючих простагландинів, сповільнюється вивільнення альдостерону та покращується нирковий кровообіг (зменшується затримка натрію). Еналаприлу малеат є проліками, тобто речовиною, яка при потрапленні в організм перетворюється на активний метаболіт (еналаприлат). До основних функцій еналаприлату в організмі можна віднести: гемодинамічні зміни (зменшення потреби міокарда в

кисні); вплив на нейрогуморальну активність (зменшення продукування ангіотензину II та альдостерону); кардіопротекція (зменшення постнавантаження завдяки розширенню судин, сповільнення процесу ремодуляції міокарда); вазопротекція (вазодилатація, вплив на ендотелій судин, антитромбоцитарний та антиатерогенний вплив); нефропротекція (зменшення внутрішньоклубочкової гіпертензії, збільшення швидкості клубочкової фільтрації, зниження креатиніну, сечовини в крові, пригнічення активності прозапальних цитокінів у нирковій тканині) [69, 70].

Другим і третім препаратом рекомендовано використовувати дигідропіридинові БКК (найдослідженішим є амлодипіну бесилат) та тіазидний діуретик [49, 61]. Наявність вазопротективного ефекту амлодипіну бесилату, ймовірно, здатна пояснити його перевагу перед тіазидним діуретиком у дослідженні ACCOMPLISH, де кожен із них вивчався у комбінації з ІАПФ [71, 72]. Амлодипіну бесилат, належить до дигідропіридинів 3-го покоління і має найбільш універсальний механізм дії в області кальцієвих каналів клітинних мембран. Незважаючи на загальний механізм дії антагоністів кальцію – блокування повільних кальцієвих каналів L-типу в клітинах гладеньких м'язів судинної стінки та кардіоміоцитах, амлодипіну бесилат має переваги щодо впливу на кальцієві канали та зв'язується не тільки з дигідропіридиновими місцями зв'язування («рецепторами»), а й «рецепторами», чутливими до інших недигідропіридинових антагоністів кальцію [73, 74]. Амлодипіну бесилат має повільну швидкість вивільнення (період напіввиведення 40-60 годин) надає кілька фармакокінетичних характеристик, які не спостерігаються при застосуванні інших антагоністів кальцію. Він має високу біодоступність при пероральному прийманні (60-80 %) і накопичується до рівноважного стану при прийманні один раз на день протягом 1-1 1/2 тижнів. Коливання концентрації препарату в плазмі між дозами становить від 20 до 25 % при застосуванні дозування один раз на добу. Початок ефекту відбувається поступово після перорального приймання, що частково зумовлено проміжною швидкістю



всмоктування препарату (пікова концентрація препарату в плазмі крові досягається через 6-8 годин після приймання) [75, 76].

Зараз є тенденція до обмеження діуретиків як антигіпертензивної стратегії. Однак без цих препаратів у майбутньому обійтися неможливо, особливо у літніх пацієнтів. У дослідженні HYVET індапамід у пацієнтів 80 років і старше вперше у цій віковій категорії показав можливість зменшувати не лише серцево-судинні наслідки, а й кумулятивну летальність [77, 78].

З введенням у клінічну практику статинів та накопиченням доказової бази їхньої значної ефективності у категорії пацієнтів з високим і навіть помірним ризиком список лікарських засобів для пацієнта з АГ доповнився мультидозовими таблетованими препаратами [79, 80].

Препарати з тривалим періодом напіввиведення, які можна давати один раз на день, є кращими для пацієнтів. Зважаючи на циркадні ритми регуляції кровообігу, пацієнтам краще приймати антигіпертензивні препарати тривалої дії у вечірній час [81, 82].

Продумане використання комбінацій ЛЗ має вирішальне значення для досягнення терапевтичних цілей в осіб з гіпертензією – швидшого контролю артеріального тиску та ефективнішого зниження кінцевої точки. Практичні стратегії оптимального використання комбінованої терапії продовжують розвиватися від старішого підходу поетапного лікування до новіших рекомендацій, які віддають перевагу використанню низьких доз комбінацій і початковій терапії комбінованого лікування, особливо у пацієнтів з гіпертензією 2 стадії [83, 84, 85].

Таким чином, АГ потребує сучасного медикаментозного лікування для досягнення цільових показників артеріального тиску, що є найважливішою передумовою максимального зниження серцево-судинного ризику.

## 1.2 Особливості поєднання кардіоваскулярних препаратів

Перші успіхи лікування підвищеного артеріального тиску з'явилися, коли лікарі та науковці навчилися фармакологічно інгібувати симпатичну нервову систему. А також був створений перший діуретик – хлортіазид – ЛЗ, який сприяє виведенню зайвої рідини з організму. Тоді ж медицина навчилася помітно продовжувати (і полегшувати) життя гіпертонікам.

У наступні десятиліття терапія гіпертонії помітно зробила крок вперед. У 1963 р. з'явилися БАБ, які дозволяли контролювати серцевий ритм, а 1973 - перші ІАПФ (найпоширеніший сьогодні клас антигіпертензивних препаратів). Створювалися інші групи ліків: нові діуретики, БКК, комбіновані препарати [86].

Сучасна медицина використовує для лікування хворих на АГ сім класів гіпотензивних засобів. До основних належать: діуретики, БАБ, БКК, ІАПФ, БРА. Додаткові включають агоністи імідазолінових рецепторів та центральні симпатолітичні препарати.

Вибір препарату для лікування гіпертонії здійснюється в кілька етапів: спочатку клас препаратів, потім препарат всередині класу, потім вибір ЛФ, нарешті, конкретного препарату з урахуванням виробника, тобто дженерик чи бренд.

Проблема вибору ЛФ (таблетка, ін'єкція, пролонгований або короткодійний препарат) обумовлена впливом упродовж захворювання, проявом негативних ефектів. Переважно призначають засоби, що діють протягом однієї доби, оскільки вони не викликають коливань АТ, пов'язаних з порушенням інтервалу між прийманням дози.

Схеми терапії кількома ЛЗ можуть бути або комбінаціями з фіксованими дозами, або препаратами, які додаються послідовно один за одним. Однак вибір комбінованої антигіпертензивної терапії залежатиме від переносності та зручності режиму дозування препарату. Комбінації з фіксованими дозами можуть підвищити прихильність до схем лікування порівняно з лікуванням, у

якому призначається 2 окремі засоби. Також вони сприяють швидшому зниженню артеріального тиску [87]. Використання антигіпертензивних комбінацій почалося в 1960-х роках з гідрохлоротіазиду у поєднанні з тріамтереном, калійзберігаючим діуретиком, і з часом було додано нові та інші комбінації.

*Діуретики та антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.*

Тіазидні діуретики та антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), включаючи ІАПФ та БРА, є антигіпертензивними засобами першої лінії [88]. Монотерапія тіазидами, ІАПФ та БРА призводить до середнього зниження систолічного/діастолічного артеріального тиску на 8/3, 8/5 та 8/5 мм рт.ст. відповідно при максимальних рекомендованих дозах [89]. Інгібітори АПФ і БРА продемонстрували подібну ефективність щодо зниження артеріального тиску, а антагоністи РААС знижують смертність від усіх причин і серцево-судинну смертність у пацієнтів з гіпертензією [90]. Антагоністи РААС допомагають зменшити нефропатію у діабетиків, запобігають ремоделюванню у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка та серцевою недостатністю, а також знижують ризик інсульту [91, 92]. Тіазидні діуретики також є ефективними засобами для зниження артеріального тиску. Найчастіше тіазиди є вибором першої лінії при нефрогенному цукровому діабеті, легкому набряку, каміннях кальцію нирок. Тіазидні діуретики мають несприятливі метаболічні ефекти, такі як гіпокаліємія, підвищення рівня холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти [89, 93, 94].

Існує вагоме обґрунтування для поєднання інгібіторів РААС із діуретиком, оскільки обидва вони беруть участь у контролі об'єму кровообігу та опору судин, у той час як є все більше доказів того, що вони можуть мати певні додаткові ефекти щодо захисту ССС.

Комбінація ІАПФ та діуретиків довела свою ефективність у різних клінічних умовах і в різних вікових групах відповідно до патофізіології гіпертензії. Клінічна ефективність ІАПФ та діуретиків як окремих класів препаратів була чітко продемонстрована всебічним метааналізом [95], який

повідомив про значне зниження ризику серйозних серцево-судинних ускладнень у плацебо-контрольованому дослідженні. Крім того, ІАПФ виявилися більш ефективними, ніж інші антигіпертензивні препарати, у профілактиці ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, тоді як застосування діуретиків пов'язане з найбільш важливою профілактикою інсульту. Серед діуретиків клінічна ефективність тiazидоподібних препаратів (хлорталідон та індапамід) є більш актуальною порівняно з гідрохлоротіазидом [89, 94, 93] з точки зору контролю артеріального тиску та профілактики метаболічного профілю серцево-судинної системи.

Переконливе обґрунтування ефективності ІАПФ та діуретиків у пацієнтів з АГ було підтверджено результатами кількох рандомізованих клінічних досліджень, проведених для перевірки профілактичної ролі комбінації в різних популяціях і в різних клінічних умовах. Лікування ІАПФ + діуретик було перевірено порівнявши з плацебо або комбінацією ІАПФ + БКК. Комбінація продемонструвала профілактичну роль серцево-судинних захворювань, окрім контролю артеріального тиску. Докази захисту ССС були підтвержені при різних клінічних станах, включаючи діабет [96, 97], пацієнтів з високим ризиком [98], пацієнтів після інсульту [72] і в дуже літньому віці [57]. Всі ці випробування надали чіткі докази ефективності комбінацій діуретиків та антагоністів РААС.

*ІАПФ/БРА та БКК.* Антагоністи РААС і БКК є відносно новими антигіпертензивними засобами, і комбінацію цих двох класів препаратів вивчали лише в останні два десятиліття. Дослідження показують, що ця комбінація безпечна, добре переноситься та ефективна для зниження артеріального тиску та ризику несприятливих серцево-судинних ефектів. Зниження серцево-судинного ризику за допомогою комбінації ІАПФ/БКК не пояснюється лише зниженням артеріального тиску, і вважається, що блокада кальцієвих каналів за наявності блокади рецепторів ангіотензину може мати унікальні ефекти, які покращують серцево-судинні результати [99]. Загальна користь від цієї комбінації впливає зі зниження судинного ризику, спричиненого окремими класами, такими як

зменшення госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії та потреби в реваскуляризації амлодипіном бесилату [100] і зниження інсульту за допомогою БРА [101]. Дослідження також повідомляють, що частота набряку стопи, зазвичай пов'язаного з БКК, нижча при застосуванні комбінованої терапії, оскільки ІАПФ викликають посткапілярну вазодилатацію, яка протидіє прекапілярній дилатації, викликаній БКК [102].

Було здійснено метааналіз 60 рандомізованих контрольованих досліджень, що охоплює 48 913 учасників, який демонструє, що використання блокад РААС у поєднанні з терапією БКК є ефективним для зниження рівня креатиніну в сироватці крові та покращення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, і більше зниження артеріального тиску також спостерігалось при потрібній комбінації з діуретиками. Крім того, спостерігалось значне покращення метаболічних параметрів, включаючи ліпопротеїдів високої щільності, рівень цукру в крові натще, глікозильований гемоглобін і сечову кислоту в сироватці крові. Також було продемонстровано нижчий рівень захворюваності на серцево-судинні захворювання, інфаркт міокарда та непритомність/гіпотензію. Таким чином, цю подвійну комбіновану терапію слід розглядати в першу чергу, якщо монотерапія не досягає рекомендованої цілі, особливо у пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних захворювань, наприклад у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Проте завжди слід враховувати переконливі та можливі показання чи протипоказання до кожного препарату разом із правильним дозуванням і регулярним моніторингом, щоб уникнути можливих побічних ефектів, таких як гіперкаліємія [6].

*БКК і діуретики.* В останніх рекомендаціях БКК і тiazидні діуретики є препаратами першої лінії для лікування гіпертензії, але ця комбінація не має широкого застосування в клінічній практиці.

У клінічних дослідженнях було показано, що комбінація цих двох класів є більш ефективною, ніж будь-який із препаратів окремо для досягнення цілей артеріального тиску. У дослідженні Felodipine Event Reduction (FEVER) проводили терапію низькими дозами діуретика (гідрохлортiazид 12,5 мг на день)

із низькими дозами фелодипіну пролонгованого вивільнення у китайських пацієнтів із помірно ускладненою гіпертензією [103]. Комбінація БКК/гідрохлортіазид була пов'язана зі значним зниженням АТ порівняно з монотерапією гідрохлортіазиду. Комбінована терапія добре переносилася та досягала цільового систолічного АТ < 140 мм рт.ст. [103].

У дослідженні ELSA оцінювали вплив БКК на артеріальну гіпертензію, пов'язану з атеросклерозом. Було порівняно вплив 4-річного лікування на основі лацидипіну або атенололу з доданим гідрохлоротіазидом на артеріальний тиск і товщину інтими-медіа сонної артерії. Клінічні зниження артеріального тиску були ідентичними при обох видах лікування. Не було виявлено істотної різниці щодо серцево-судинних змін, хоча відносний ризик інсульту, ССЗ і смертності показав тенденцію на користь лацидипіну [104].

У дослідження COPE були включені особи з амбулаторних умов, які не досягли цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.). Усі пацієнти отримували бенідипін у дозі 4 мг/добу і на додаток до бенідипіну додавали БАБ або тіазидоподібний діуретик. Комбінація бенідипіну та діуретика значно знизила частоту летальних і нефатальних інсультів. Учасники групи комбінованого лікування БКК-діуретик отримували трихлорметіазид та індапамід. З точки зору контролю АТ, відсоток пацієнтів, які досягли цільового АТ, не відрізнявся між трьома групами [105].

Клінічні дослідження комбінації БКК/діуретик доводять, що у пацієнтів з АГ знижується ССЗ і смертність, і що вона може бути більш ефективною, ніж інші комбінації, у зниженні частоти інфаркту міокарда та інсульту. Літні пацієнти з ізольованою систолічною гіпертензією можуть отримати особливу користь від цієї комбінації, оскільки було доведено, що обидва класи препаратів забезпечують кращий цереброваскулярний захист, ніж інші класи антигіпертензивних препаратів [106].

*Комбінації БАБ.* Використання БАБ тільки для контролю артеріального тиску зараз менш популярно через негативний метаболічний вплив. Дані свідчать про те, що БАБ, ІАПФ, БРА, БКК і діуретики однаково ефективні при ССЗ і смертності у пацієнтів з первинною гіпертензією [51. 49]. Метааналіз 30

рандомізованих досліджень, які вивчали використання БАБ порівняно з плацебо/контролем для профілактики у пацієнтів із серцевою недостатністю. Дані дослідження включали 24 779 пацієнта із серцевою недостатністю. З усіх антиаритмічних засобів лише БАБ виявилися ефективними для зниження ризику. БАБ знижують ризик раптової серцевої смерті на 31 %, ССЗ на 29 %, а смертність від усіх причин на 33 % [107].

БАБ вивчали в комбінації з діуретиками, ІАПФ/БРА та БКК. Зниження артеріального тиску в комбінаціях, що містять БАБ, можна порівняти з іншими комбінованими методами лікування. Бісопролол у комбінації з периндоприлом порівнювали з монотерапією бісопрололом або комбінації бісопрололу з будь-яким ІАПФ або БРА у пацієнтів з АГ та клінічними симптомами або документально підтвердженою ішемічною хворобою серця. Використання фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та АГ різного ступеня дозволило не тільки ефективно контролювати артеріальний тиск і знизити частоту серцевих скорочень, а й мало статистично значущий антиангінальний ефект, що відображається в зменшенні кількості нападів стенокардії та потреби в прийманні нітрогліцерину [55].

У дослідженні ASCOT-BPLA амлодипіну бесилат у комбінації з периндоприлом порівнювали з ателололом у комбінації з тіазидним діуретиком. Результати цього дослідження показали, що схема амлодипіну бесилат/периндоприл була більш ефективною для запобігання суттєвим серцево-судинним подіям, а також мала менший ризик виникнення діабету порівняно зі схемою БАБ/тіазид [108]. Показано, що БАБ і тіазидні діуретики підвищують інсулінорезистентність [109] і збільшують ризик розвитку цукрового діабету [110]. Однак комбінації на основі БАБ можуть бути корисними для пацієнтів, які мають інші супутні захворювання, що вимагають використання БАБ, або якщо монотерапія у високих дозах одним препаратом викликає побічні ефекти, яких можна уникнути за допомогою комбінації.

У дослідженні комбінованої антигіпертензивної дії метопрололу сукцинату пролонгованого вивільнення та фелодипіну (M-FAST) порівнювали з

монотерапією або плацебо [111]. Ця комбінація мала більше зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску через адитивний ефект. Комбінована терапія низькими дозами виявилася такою ж ефективною, як і монотерапія високими дозами, але монотерапія високими дозами фелодипіну мала більше побічних ефектів, таких як периферичний набряк і почервоніння [111].

БАБ належить до змішаної групи препаратів з різноманітними фармакодинамічними та фармакокінетичними властивостями. Вони показали довготривалий позитивний вплив на смертність і ССЗ при застосуванні у людей із серцевою недостатністю або гострим інфарктом міокарда. Вважалося, що БАБ мають схожий сприятливий ефект при використанні в терапії першої лінії під час лікування гіпертонії. Однак переваги БАБ як терапії першої лінії гіпертензії без переконливих показань є суперечливим [112].

*Комбінація ІАПФ і БРА.* РААС є ключовим компонентом патофізіології гіпертензії, застійної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок, отже, антагоністи РААС відіграють важливу роль у фармакологічному лікуванні цих станів. Монотерапія ІАПФ або БРА блокує одну частину РААС, і для подолання такої блокади зазвичай спрацьовують компенсаторні механізми. Було припущено, що блокування кількох точок у цьому каскаді може мати додатковий ефект лікування. Дослідження ONTARGET висунуло гіпотезу про те, що комбінація двох класів препаратів для блокування РААС може бути більш ефективною, ніж будь-який із препаратів окремо у пацієнтів із високим судинним ризиком [113]. Результати цього дослідження показали, що комбінація справді є більш ефективною для зменшення протеїнурії, але також пов'язана з гіршими нирковими наслідками, такими як подвоєння креатиніну, потреба в діалізі та смерть. Подвійна терапія не показала жодних переваг порівняно з монотерапією для зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів із низькою швидкістю клубочкової фільтрації та високим серцево-судинним ризиком [114].

Подвійна блокада РААС у пацієнтів із супутньою хворобою нирок і застійною серцевою недостатністю має побічні ефекти, такі як гіпокаліємія,



ортостатична гіпотензія та гостре ураження нирок, без будь-якого значного покращення клінічних результатів [115, 116]. Отже, дослідження подвійної блокади РААС у пацієнтів з високим ризиком ССЗ дали неоднозначні результати, тому такий терапевтичний підхід є недостатньо вивчений та має багато побічних реакцій [117].

Застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів – безпечний і прагматичний шлях до швидшого досягнення цільових рівнів артеріального тиску порівняно з монотерапією, зменшення кількості побічних ефектів та забезпечення високої прихильності пацієнтів до лікування [110].

Фармацевтичний сектор вітчизняної економіки, як одна з найважливіших складових охорони здоров'я, за останні роки зазнав значних позитивних змін у сфері приведення вітчизняних виробництв ЛЗ у відповідність до вимог Європейського Союзу та рекомендацій ВООЗ, ключовим елементом яких є система забезпечення якості GMP [118].

Комерційна привабливість препарату зумовлена рівнем захворюваності конкретною патологією, ступенем її важкості, розміром витрат на лікування, розміром вибірки пацієнтів, які страждають даним захворюванням, тривалістю курсу терапії, віком хворих тощо. Крім того, необхідно враховувати матеріально-технічні та фінансові можливості розробника і майбутнього виробника. Зростання витрат на розробку нових ЛЗ пов'язане з більш жорсткими в останній час вимогами суспільства щодо якості та безпеки фармацевтичних засобів [119].

### 1.3 Дизайн досліджень при створенні таблетованих лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії

Дослідження останніх років доводять, що оптимальною ЛФ є таблетки. На даний час таблетовані препарати складають 80 % загального об'єму готових ЛЗ. Виробництво таблеток у світі щорічно зростає майже на 10-15 % [120, 121, 122, 123, 178, 179].

*Медико-фармацевтичні переваги:* зручність застосування; точність дозування, регулювання всмоктування лікарських речовин із таблеток у місці локалізації (шлунок, кишківник тощо), а також за часом; можливість об'єднати несумісні за фізико-хімічними властивостями та терапевтичною дією лікарські речовини; можливість приховати неприємний запах, смак, колір [124], а також переваги у виробництві та експлуатаційні переваги [125, 126, 127, 128].

Таблетки завдяки простоті використання, зручності та портативності упакування є популярними серед пацієнтів. Дана ЛФ демонструє високу хімічну, фізичну та мікробіологічну стабільність завдяки зберіганню в спресованому стані та забезпеченні захисту від атмосферних умов (повітря, вологість, світло) та маскуванню неприємних органолептичних властивостей складових препарату (смак, запах, забарвленість тощо).

Розробка ЛЗ – це складний процес, який складається із багатьох стадій, одним з етапів якого є обґрунтований вибір ДР та їх кількості. Використання ДР надає масі, яка таблетується, необхідних властивостей, завдяки яким забезпечується точність дозування, механічна міцність і стабільність у процесі зберігання [129].

Розроблено певні підходи до створення ородисперсних таблеток антигіпертензивної дії [130]. Порошкові суміші оцінювали за параметрами попереднього стиснення, такими як насипна густина, густина після усадки, кут природного укосу, індекс Карра та здатність до диспергування. Таблетки оцінювали за такими параметрами після пресування, як середня маса, механічна міцність, товщина, профіль змочування, час розпаду *in vitro* та характеристики вивільнення ЛЗ [131, 132, 133].

Було створено швидкорозчинний сублінгвальний ЛЗ на основі комплексу бісопролол-2-гідроксипропіл-бетациклодекстрин. Даний комплекс забезпечував покращення проникності АФІ та маскуванню смаку препарату. Для забезпечення швидкого розпаду таблеток використовували супердезінтегранти, такі як кроскармелоза натрію та полівінілпіролідон у концентрації (5 %). Для забезпечення мукоадгезивних властивостей використовували полімери, такі як

хітозан і поліетиленгліколь (ПЕГ) 6000, у різних концентраціях (3 % і 6 %) для зменшення промивної дії слини [134, 135].

Кроскармелоза як супердезінтегрант широко використовується при розробці ородисперсних таблеток. У дослідженні ородисперсних таблеток еналаприлу малеату кроскармелоза продемонструвала найшвидший час змочування та розпаду. Вивільнення АФІ з таблеток було швидким і повне вивільнення досягалося за 10-15 с. Сумісність між еналаприлом малеатом та різними ДР вивчали за допомогою диференціальної скануючої калориметрії [136].

Створені букоадгезивні двошарові таблетки раміприлу, які включали дослідження різних полімерів з різною концентрацією. Таблетки виготовляли методом прямого пресування з використанням гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) [137] та етилцелюлози (ЕЦ) [138]. Букальні таблетки оцінювали за різними параметрами, такими як середня маса, товщина, твердість, крихкість, дослідження набухання *in vitro*, мукоадгезії *in vitro* та розчинення *in vitro* [139, 137].

Для отримання двошарових таблеток готують окремо два види порошкової суміші. У багатьох випадках для формування багатошарових таблеток використовують методи прямого пресування. Для поліпшення профілю вивільнення із шару негайного вивільнення (IR) використовують суміші дезінтегрантів. При розробці двошарових таблеток босентану моногідрату та силденафілу цитрату використовували натрій кроскармелозу та кросповідон [140]. У двошарових таблетках небівалолу гідрохлориду (IR) та натеглініду (SR), до шару зі швидким вивільненням додавали суміш супердезінтегрантів, таких як кросповідон, кроскармелоза натрію та натрій крохмальгліколят [141]. У розробці двошарових таблеток епросартану месилату, шар з IR був виготовлений за допомогою кроскармелози натрію та натрію крохмальгліколяту. Порошки оцінювали за їх текучістю, а готові таблетки – за їх фізичними параметрами [142].

Шар пролонгованого вивільнення (SR) босентану включав метоцель К4М, ГПМЦ, крохмаль прежелатинізований, як розчинник та лаурилсульфат, як солнобілізатор у двошарових таблетках босентану моногідрату та силденафілу

[140]. Шар SR натеглініду був сформований з використанням полімерів і смол, таких як ГПМЦ Е15, ЕЦ, гаурова смола та ксантанова смола у двошарових таблетках небівалолу гідрохлориду (IR) та натеглініду (SR). Дослідження дезінтеграції та розчинення обох шарів показало, що включення поверхнево-активної речовини (лаурилсульфату натрію) до композиції таблетки (IR) і середовища розчинення (SR) посилює вивільнення ліків з обох шарів [141]. Шар SR, який включав епросартану месилат був виготовлений з використанням різних сортів ГПМЦ, таких як ГПМЦ та ГПМЦ К100 разом з іншими ДР за допомогою техніки прямого пресування у розробці двошарових таблеток [142].

Авторами розроблено гастроретентивна система доставлення ліків, флотаційні двошарові таблетки лозартану та гідрохлоротіазиду як комбінація фіксованих доз для антигіпертензивної терапії. Двошарові таблетки були виготовлені методом прямого пресування. Лозартан був включений у флотаційний шар, який складався з гідрофільного полімеру, що набухає, ГПМЦ К4М, ЕЦ (4 cps) як підсилювач плавучості, бікарбонату натрію як газоутворювача. Кількість полімерних сумішей досліджували за допомогою математичного планування. Шар з IR був оптимізований за допомогою кросповідону та індіону 414 як супердезінтегранти. Композиція, що містила 20 % мас./мас. ГПМЦ К4М, 15 % бікарбонату натрію та 5 % ЕЦ (4 cps), була найкращою згідно з діапазоном вивільнення препарату та склад, що містив 2 % індіону (Indion) 414, вважали оптимальним, оскільки він вивільняв 99 % лікарської речовини протягом 35 хвилин і мав менший час розпаданя [143].

Була здійснена розробка та дослідження двошарових таблеток амлодипіну бесилату та метопрололу для лікування гіпертонії. Вивільнення амлодипіну бесилату та метопрололу контролювалося шляхом їх формулювання у шарі IR та SR відповідно. Формули були розроблені з використанням різних індивідуальних концентрацій кросповідону та різних індивідуальних концентрацій і ступенів в'язкості полімерів ГПМЦ як для шарів IR, так і для SR відповідно [144].

Під час розробки двошарових мукоадгезивних таблеток метопрололу тартрату та гідрохлоротіазиду були дослідженні обидва шари щодо фізичних характеристик, вивільнення АФІ *in vitro*. Крім того, шар, що диспергував в ротовій порожнині, досліджували на час змочування *in vitro*, час розпаду *in vitro*, а мукоадгезивний шар досліджували на міцність мукоадгезії, проникнення *in vivo* та рН поверхні. Шар гідрохлортіазиду, що диспергується в ротовій порожнині, виготовлений із додаванням Primogel як супердезінтегранта та Galen IQ720 як розчинника, а до мукоадгезивного шару із метопрололом тартратом додавали натрію карбоксиметилцелюлозу як мукоадгезивний полімер [145].

Двошарові таблетки також можуть отримувати та методом вологої грануляції. Даним методом були розроблені двошарові таблетки, що містять телмісартан для негайного вивільнення та метформіну гідрохлорид для тривалого вивільнення. Підвищення розчинності телмісартану спостерігалось при фізичній суміші препарату з  $\beta$ -циклодекстрином. Шар IR готували методом вологої грануляції з використанням різної концентрації натрію крохмальгліколяту як супердезінтегратора. Шар SR готували методом вологої грануляції з використанням набухаючого полімеру ГПМЦ К4М та ГПМЦ К100М у різних співвідношеннях [146].

Було здійснено розробку та проведено дослідження таблеток валсартану негайного вивільнення. Таблетки виготовляли методом прямого пресування, пресування з попередньою вологою грануляцією та компактуванням. Виготовлені суміші оцінювали за різними параметрами перед пресуванням, такими як кут природного укосу, насипна густина до та після усадки, індекс стисливості, коефіцієнт Хауснера та параметри після пресування, такі як середня маса, товщина, стійкість до роздавлювання, стиранисть, час розпадання та розчинення. Було визначено, що метод компактування продемонстрував хорошу текучість у порівнянні із методом прямого пресування [147, 148].

Для розробки якісних таблеток потрібно здійснити ряд досліджень по впливу ДР на фармако-технологічні показники таблеток (ФТП). Під час розробки таблеток олмесартану медоксоміл вивчали вплив мікрокристалічної

целюлози (МКЦ) та лактози моногідрат. Таблетки олмесартану медоксомілу були виготовлені методом вологого гранулювання, а також прямим пресуванням. Було здійснено ряд досліджень та проведено фармакопейну оцінку композицій, включаючи середню масу, стійкість до роздавлювання, розпадання, стиранність і розчинення *in vitro* [149].

Було розроблено та досліджено таблетки метопрололу сукцинату зі сповільненим вивільненням, які виготовляли методом вологого гранулювання. Карнаубський і бджолиний віск як природні ДР використовували як полімери, що модифікують вивільнення ЛЗ, у різних співвідношеннях 1:0, 0:1 і 1:1 відповідно. Всі розроблені таблетки досліджували на однорідність маси, розпадання, однорідність товщини та однорідність діаметра відповідно. Стійкість до роздавлення готової таблетки була в діапазоні від 1,4 до 2,4 (МПа). Відсоток вмісту лікарської речовини та вміст однорідності таблетках становили 97,50 та 99,24. Було обрано серію, яка виготовлялася із полімерами у співвідношенні (1:0) [150].

Під час розробки матричних таблеток зі сповільненим вивільненням лозартану калію, антагоніста ангіотензину II для лікування гіпертензії, методом прямого пресування досліджували полімер Kollidon SR, що сповільнює вивільнення. Kollidon SR був доданий до композицій у різних кількостях 250 мг, 225 мг і 200 мг відповідно. Оцінка включає три етапи: оцінка мікромерних властивостей гранул, дослідження фізичних властивостей таблеток і дослідження кінетики вивільнення *in vitro*. Було доведено, що більший вміст полімеру в матриці зменшував швидкість вивільнення препарату. При нижчому рівні полімеру швидкість і ступінь вивільнення ліків були збільшені [151].

У процесі розробки матричних таблеток із сповільненим вивільненням основним дослідженням є вплив полімерів на механізм вивільнення АФІ та розчинення таблеток. Контрольований профіль вивільнення матричних таблеток лозартану калію забезпечували використанням ГПМЦ К100М, карбополом 934Р та ксантовою камеддю як полімерів та використанням зв'язуючих агентів, таких як хітозан та тринатрійцитрат [152]. Сповільнене вивільнення таблеток

індапаміду досягли використовуючи Метоцель K15 MCR (модифікована ГПМЦ), Метоцель K100 LVCR (модифікована ГПМЦ), стеарату магнію, тальку і крохмалю 1500 [153].

З використанням різних полімерів, таких як ксантанова камедь, трагаканту, карбоксиметилцелюлози натрію, ГПМЦ K4M, Eudragit S100, ЕЦ та методом прямого пресування було розроблено таблетки з контрольованим вивільненням пропранололу гідрохлориду. Оптимізована композиція продемонструвала максимальний відсоток вивільнення препарату (100 %) протягом 6 годин [154].

Було здійснено спробу поєднати амлодипіну бесилат (антигіпертензивний засіб) і симвастатин (ліпідознижуючий препарат) у матричній таблетці з фіксованою дозою для їх диференційованого вивільнення, тобто амлодипіну бесилат негайно вивільняється, а симвастатин через 8 годин. Диференційоване вивільнення для обох препаратів було досягнуто шляхом використання селективних полімерів для кожного АФІ. Підходи до оцінки ризику з подальшою оптимізацією для досягнення оптимального пролонгованого вивільнення було вирішено шляхом планування експерименту. Eudragit® RSPO модулював вивільнення амлодипіну бесилату, рН-чутливий полімер Eudragit® RS100 уповільнював вивільнення симвастатину. При фармакокінетичній оцінці було виявлено, швидке всмоктування амлодипіну бесилату, тоді як уповільнене всмоктування симвастатину було досягнуте протягом 6 годин і не відповідало цільовому інтервалу 8 годин [155].

Для покращення розчинення препаратів II класу БСК можна застосовувати будь-які фізичні або хімічні методи підвищення розчинності. Погану розчинність вкритих оболонкою таблеток карведилолу покращували за допомогою технології розпилювальної сушки з використанням гідрофільних полімерів  $\beta$ -циклодекстрину та полівінілпіролідону K30 [156]. Погану розчинність кандесартану цилексетилу зменшували за допомогою формування таблеток із рідкої та твердої фази. Твін 80 використовували як рідкий наповнювач, МКЦ як матеріал-носіє, діоксид кремнію як матеріал покриття та

гліколяткрохмаль натрію як супердезінтегратор. Усі композиції, виготовлені Liquisolid показали більшу розчинність ЛЗ, ніж звичайні, безпосередньо спресовані таблетки [157].

*Висновки до розділу 1.*

1. Встановлено, що проблема лікування АГ на сьогодні є однією з найактуальніших у сучасній медицині. Описано підходи до вибору ЛЗ при лікуванні АГ. Згідно з проведеним оглядом літературних джерел встановлено, що для більшого контролю АГ та комплаєнсу сучасні лікарі використовують комбіновані ЛЗ. Із всіх груп ЛЗ, які використовують при лікуванні даного захворювання найчастіше застосовують блокатори кальцієвих каналів та ІАПФ. Розробка вітчизняного комбінованого препарату для лікування АГ має наукову значущість, оскільки АГ потребує сучасного медикаментозного лікування для досягнення цільових показників артеріального тиску.

2. Описано особливості поєднання кардіоваскулярних ЛЗ. Показано, що вибір препарату для лікування гіпертонії здійснюється у декілька етапів і залежатиме від переносності та зручності режиму дозування ЛЗ.

3. Наведено особливості розробки твердих ЛЗ та опрацьовано дизайн досліджень таблеток. Це показує, що основним аспектами є: вивчення впливу ДР на ФТП, оцінка, взаємодія та сумісність досліджуваних компонентів, відбір найбільш раціональних ДР і встановлення оптимальної їх кількості в складі.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях автора [148, 178, 179, 180].



## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА КОНЦЕПЦІЯ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В розділі описано загальну методологію створення твердих ЛЗ, характеристику об'єктів (амлодипіну бесилат, еналаприлу малеат як АФІ та ДР) та методів дослідження, які використані під час розробки таблеток амлодипіну з еналаприлом.

#### 2.1 Дизайн дисертаційного дослідження

Методологія розробки раціонального складу та технології лікарського препарату залежить від природи допоміжних та діючих речовин, обраної ЛФ.

Узагальнена схема досліджень розробки таблеток амлодипіну з еналаприлом наведена на рисунку 2.1.

Початок розробки ЛЗ розпочинається із вибору об'єктів дослідження та обґрунтування доцільності розробки. Даний етап розробки – це теоретичне опрацювання літератури та аналіз фармацевтичного ринку. На основі отриманих даних формується цільовий профіль якості, який буде визначати основні напрямки експериментальних робіт.

Наступний етап – експериментальний. Даний етап включає технологічні та фізико-хімічні дослідження АФІ та ДР. Дослідження якісного та кількісного складу таблеток амлодипіну з еналаприлом розпочинається із вибору ДР, які стануть основою для нашого розроблювального ЛЗ. За допомогою дисперсійного аналізу, а саме ранжованого ряду переваг та функції бажаності вибирали кращі поєднання ДР в складі таблеток. Штучна нейронна мережа у наших дослідженнях підтверджувала правильність вибору ДР, які будуть входити до складу таблеток амлодипіну з еналаприлом.

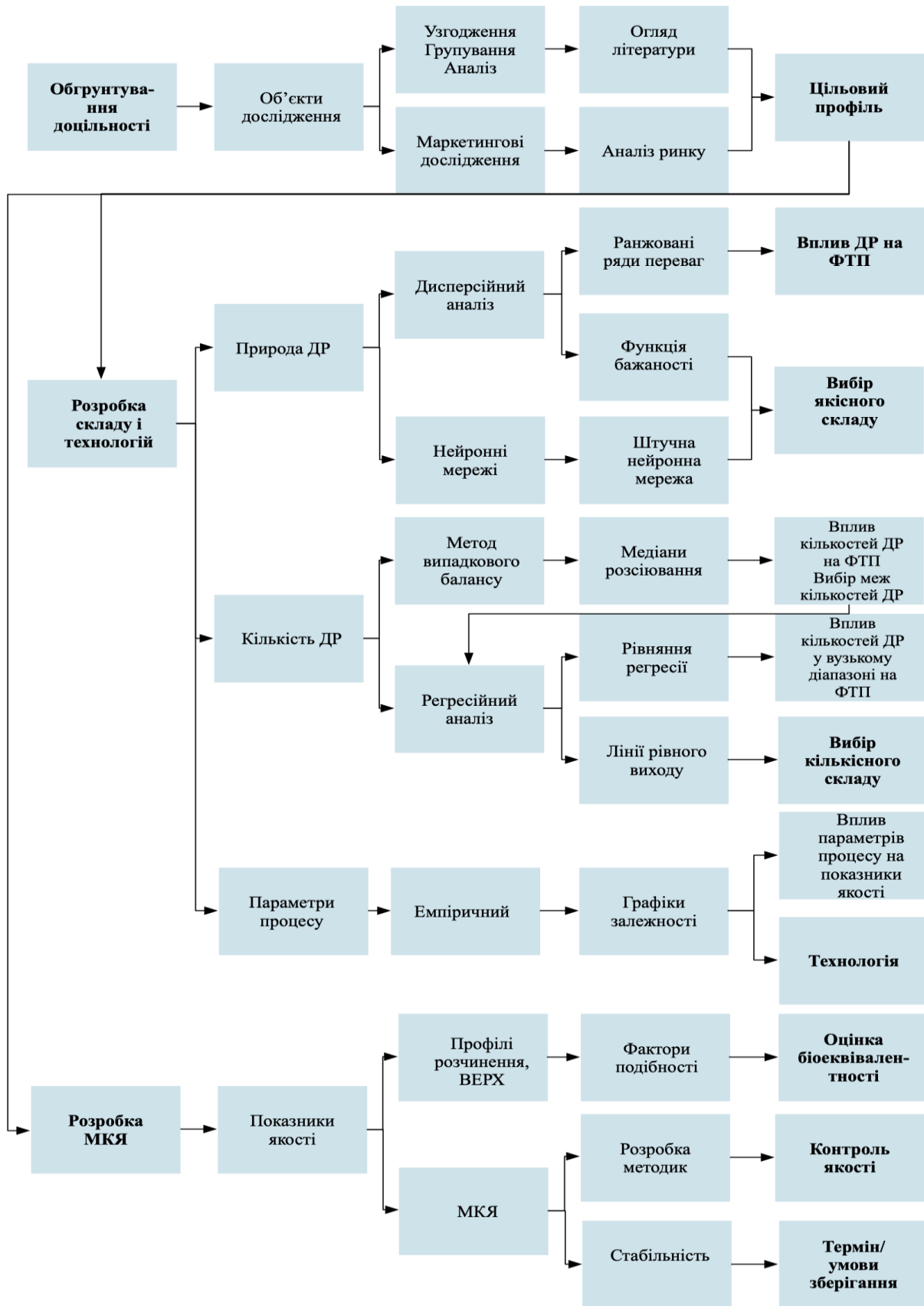


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження для визначення якісного та кількісного складу таблеток амлодипіну з еналаприлом

Для визначення кількісного складу таблеток амлодипіну з еналаприлом спершу застосовували метод випадкового балансу. За допомогою медіан розсіювання, які є результатом методу випадкового балансу, було вивчено вплив кількостей допоміжних речовин на ФТП, а також визначення меж кількостей ДР. Завершальним методом для вибору кількісного складу був регресійний аналіз. За допомогою даного методу були створені та вивчені рівняння регресії та лінії рівного виходу. Результати регресійного аналізу дали змогу вибрати оптимальний склад таблеток амлодипіну з еналаприлом.

По графіках залежності вивчали параметри процесу, які дали змогу встановити інтервал допустимих значень всіх параметрів технологічного процесу. На даному етапі було визначено критичні параметри, що можуть впливати на якість готового продукту, а також встановлення відповідних показників якості та їх критеріїв прийнятності для контролю продуктів, отриманих на кожній стадії виробництва.

На останньому етапі було розроблено методи контролю якості таблеток амлодипіну з еналаприлом. Даний етап розробки дав змогу оцінити біоеквівалентність розроблюваного препарату, підтвердити відповідність згідно з показниками якості та встановити термін та умови зберігання ЛЗ [158].

Даний алгоритм дослідження дозволить розробити та науково-експериментально обґрунтувати якісний та кількісний склад таблеток амлодипіну з еналаприлом.

## 2.2 Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктами дослідження були АФІ: амлодипіну бесилат фірми Anek Prayog Pvt. Ltd, Індія та еналаприлу малеат фірми Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd, Китай, які відповідають вимогам Ph.Eur. 9.0 [127] та Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0 [159]; ДР, які використовувались при дослідженні наведені в таблиці Б.1 додатку Б.

*Амлодипіну бесилат*. Хімічна міжнародна назва: 3-етил 5-метил (4RS)-2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-піридину-3,5-дикарбоксилату бензенсульфонат.

Структурна формула (рис. 2.2):

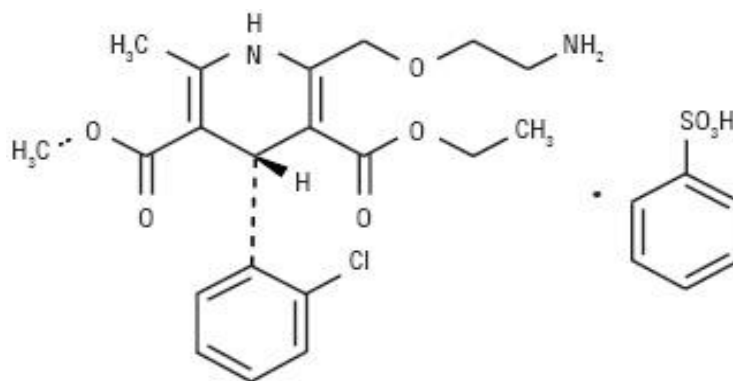


Рисунок 2.2 – Структурна формула амлодипіну бесилат

Молекулярна формула:  $C_{26}H_{31}N_2O_8S$ . Молекулярна маса: 567,1 г/моль. АФІ містить від 97,0 % до 102,0 % амлодипіну бесилату в перерахунку на безводну речовину. Являє собою порошок білого або майже білого кольору. Легко розчинний в метанолі, помірно розчинний в етанолі, мало розчинний у воді та 2-пропанолі. Розчинність 1 граму: в метанолі – 10 мл, в етанолі – 100 мл, у воді та 2-пропанолі – 1000 мл. Вимоги до якості субстанції амлодипіну бесилат описані в монографіях Європейської фармакопеї (Ph.Eur.) [127] та Американської фармакопеї (USP) [128].

Амлодипіну бесилат, згідно з Біофармацевтичною класифікаційною системою (БСК), відноситься до 1 класу, тобто має високу розчинність – 1 мг/мл та високу біодоступність  $\pm 80$  % [75].

*Еналаприлу малеат*. Хімічна міжнародна назва:

L-пролін, I-[N-[I-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]-L-аланіл]-(S)-(Z)-2-бутендіоат (1 : 1).

Структурна формула (рис. 2.3):

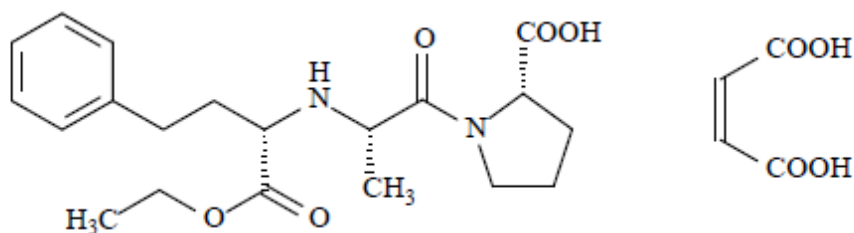


Рисунок 2.3 – Структурна формула еналаприлу малеат

Молекулярна формула:  $C_{24}H_{32}N_2O_9$ . Молекулярна маса: 492,43 г/мол. АФІ містить від 98,5 % до 101,5 % еналаприлу малеат в перерахунку на безводну речовину. Являє собою порошок білого або майже білого кольору. Важко розчинний у воді, вільно розчинний у метанолі, практично не розчиняється в метиленхлориді. Він розчиняється в розведеному розчині гідроксидів лугів. Температура плавлення близько 144 °. Вимоги до якості субстанції еналаприлу малеат описані в монографії Ph.Eur. [127] та USP [128].

За класифікацією БСК еналаприлу малеат відноситься до 3 класу, тобто має високу розчинність та низьку біодоступність – 60–70 % [160].

*Допоміжні речовини.* Усі використані в дослідженнях ДР за якісними та кількісними показниками відповідали вимогам чинної, нормативної документації [159]. Використані ДР умовно об'єднували в групи, залежно від хімічної природи речовин та їх функціонального впливу на технологічні параметри порошкових мас чи таблеток. Використовували наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, ковзні, змащувальні та стабілізуючі речовини.

Всі ДР є загальноприйнятими та широко використовуються в фармацевтичній промисловості.

### 2.3 Використані методи аналізу

При виконанні досліджень з розробки складу і технології таблеток амлодипіну з еналаприлом використано сучасні фізико-хімічні, фармако-технологічні, математично-статистичні методи, штучні нейронні мережі.

2.3.1 Фармако-технологічні методи дослідження напівпродуктів та готового продукту

Для оцінки якості напівпродуктів та готової ЛФ використовують фармако-технологічні випробування: втрата в масі при висушуванні, насипна густина, густина після усадки, текучість, кут природного укусу мас для таблетування, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадання таблеток, які проводили згідно з методиками відповідно до загальних статей ДФУ [159].

*Втрата в масі при висушуванні* При визначенні втрати в масі при висушуванні (Ph.Eur.) 9 видання, п. 2.2.32) [128] використовували обладнання фірми Mettler Toledo НВ 43. Досліджувану речовину в кількості 0,5-2,0 г рівномірно поміщали у відтаровану плоскодонну чашку і висушували при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Результат виражали у вагових відсотках.

*Насипну густину* (ДФУ 2.0, п. 2.2.34) визначали шляхом вільного висипання досліджуваної речовини в градуйований скляний циліндр на приладі для визначення насипної густини SV, фірми «Erweka» (Німеччина) за стандартними фармакопейними методиками. Для встановлення густини після усадки проводили 500 зіскоків циліндра і фіксували відповідний об'єм з точністю до найближчої позначки [159].

*Текучість та кут природного укусу* (ДФУ 2.0, п. 2.2.36) визначали на приладі для визначення текучості порошків GTB фірми «Erweka», Німеччина. Текучість встановлювали методом швидкості течії через насадку. Для визначення кута природного укусу порошок поміщали у лійку приладу при закритій заслінці. Після включення приладу, заслінка автоматично відкривається. Після повного висипання порошку прилад за допомогою лазера вимірює кут, що утворився між конусом та площиною поверхні. Результат відображається на екрані приладу [159].

*Зовнішній вигляд таблеток* визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні. Якість спресованих таблеток оцінювали за

зовнішнім виглядом та за 5-бальною шкалою. При оцінці поверхні таблеток звертали увагу на гладкість і блискучість поверхні, цілісність та рівність країв, блискучість і стан кромки. Критерії виставлено в наступній послідовності: 1 бал – поверхня не блискуча, рихла, на краях наявні сколи; 2 бали – поверхня не блискуча, на краях спостерігаються сколи; 3 бали – поверхня блискуча, наявні сколи; 4 бали – поверхня блискуча, наявні мілкі сколи; 5 балів – таблетка гладка, блискуча, відсутність сколів [159].

*Середню масу* таблеток визначали відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.5, згідно з якими відхилення середньої маси таблетки (більше ніж 80 мг, але менше ніж 250 мг) не повинно перевищувати  $\pm 7,5$  %. Маса досліджуваних таблеток повинна становити від 0,185 до 0,215 г [159].

*Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу.* Відповідно до ДФУ 2.0, п. 2.9.5, на електронних вагах зважували 20 таблеток, кожен окремо, розраховували середню масу. Не більше 2-х таблеток з 20 випробовуваних можуть відхилитися від середнього значення таблетки не більше 7,5 %, при цьому жодна таблетка не має відхилитися від середньої маси таблетки на 15 % (враховуючи що маса таблетки 200 мг) [159].

*Стіраність таблеток без оболонки.* Випробування проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, п. 2.9.7. Максимальна втрата в масі, одержана з одиничного випробування, або середня маса з 3-х випробувань не має перевищувати 1,0 %. Для дослідження стіраності таблеток використовували пристрій для визначення стійкості до стирання таблеток барабанного типу з однією лопаттю TAR 200 фірми «Erweka», Німеччина [159].

*Стійкість таблеток до роздавлювання.* Випробування проводили згідно з методиками ДФУ 2.0, п. 2.9.8. [159]. Для таблеток діаметром 8 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 25 Н. Використовували прилад для дослідження стійкості таблеток до роздавлювання Easy Check Pro фірми «Erweka», Німеччина.

*Розпадання таблеток.* Випробування проводили згідно з методиками, яка наведена у ДФУ 2.0, п. 2.9.1. [159]. Використовували прилад для визначення

розпадання таблеток ZT 33 фірми «Erweka», Німеччина. Для розпадання таблеток як середовище використовують воду очищену нагріту до температури  $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$ .

Додатково для характеристики порошків АФІ проводили мікроскопічне дослідження та вимірювання розміру часток.

*Визначення розміру часток методом мікроскопії* проводили за наступною методикою: певну кількість АФІ наносили на предметне скло і переглядали під мікроскопом площу, відповідну 100 мкг речовини. Спочатку зразок переглядали при малому збільшенні ( $\times 4$ ). Потім здійснити аналогічне вимірювання цих часток при більшому збільшенні (від  $\times 10$ ). Провели не менше 3-х паралельних визначень, розраховуючи їх середнє значення. Використовували сканувальний електронний мікроскоп Olympus BX51.

*Визначення розміру часток методом лазерної дифракції* (ДФУ 2.0, п. 2.9.31) здійснювали за допомогою приладу Mastersizer 3000 фірми «Malvern», Великобританія. Проводили пробопідготовку зразка, використовуючи кювету для рідинного диспергування. Випробування проводили при підібраних параметрах. Вимірювали фоновий сигнал, після чого додавали випробовуваний зразок. Вимірювання повторювали 3 рази, використовуючи середнє значення. Результати виводяться на екран комп'ютера, під'єданого до приладу у вигляді числових таблиць та графіків з інформацією про розподіл часток за розмірами зі значеннями  $D_v(10)$ ,  $D_v(50)$  та  $D_v(90)$  [159].

### 2.3.2 Фізико-хімічні методи дослідження

З метою встановлення показників якості АФІ та таблеток (ідентифікація, кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць, розчинення, супровідні домішки) використано фізико-хімічні методи дослідження.

*Для ідентифікації та кількісного визначення АФІ*, що входять до складу розроблених таблеток застосовано високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). При проведенні ідентифікації амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату в таблетках також використовували ВЕРХ, при цьому час утримування



пиків АФІ на хроматограмі випробовуваного розчину має збігатися з часом утримування пиків АФІ на хроматограмі розчину порівняння з точністю 2 %.

*Однорідність дозованих одиниць.* Згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.9.40, таблиці 2.9.40-1 для випробовування на «Однорідність дозованих одиниць» обрано метод прямого визначення. Контроль показника пропонується визначати методом ВЕРХ в умовах тесту для кількісного визначення.

*Розчинення* таблеток проводили згідно з фармакопейними методиками ДФУ 2.0, п. 2.9.3 [159]. Був використаний прилад для розчинення USP I (лопаті). Швидкість обертання лопаті становив 50 об/хв. Середовища розчинення – 900 мл буферного розчину рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Аналіз здійснювали методом ВЕРХ, з використанням колонки Gemini C18, розміром 4,6×50 мм заповнена сорбентом з розміром часток 5 мкм. В якості рухомої фази застосовували розчин калію дигідрофосфату у воді (рН 4,0) та ацетонітрил Р (90 : 10). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв. Детектування проводиться за довжини хвилі 215 нм.

Для визначення *супровідних домішок*, як продуктів розкладання лікарських речовин в таблетках амлодипіну з еналаприлом після пресування та під час вивчення стабільності, методом ВЕРХ були підібрані оптимальні хроматографічні умови з урахуванням впливу інших активних речовин і ДР у складі ЛЗ. Методики були розроблені відповідно до монографій ДФУ, Ph.Eur., USP на субстанції амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату [127].

### 2.3.3 Математичне планування експерименту

З метою прогнозування й оптимізації технологічних процесів при розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом застосовували математичне планування експерименту [10].

При постановці та реалізації експериментів застосовували математичні та статистичні методи планування експерименту та обробки результатів дослідження: дисперсійний аналіз, функцію бажаності, випадковий баланс, регресійний аналіз.

Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень проміжних продуктів і таблеток проводили методом дисперсійного аналізу. Застосування гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку дозволило скоротити кількість досліджень з 7776 до 25 [161].

Для дослідження кількісних факторів, які істотно впливають на об'єкт дослідження було використано метод випадкового балансу. Це дало змогу зменшити кількість експериментів та скласти план дослідження для процесів оптимізації. Побудову плану експерименту проводили шляхом випадкового змішування повних факторних планів. Вірогідні фактори були визначені за допомогою діаграм розсіювання. Вірогідність виділених факторів перевіряли за допомогою t-критерію [161].

Вивчення та встановлення взаємозв'язку між кількісними факторами здійснювали методом регресійного аналізу. Для дослідження було використано симетричний композиційний ротатабельний уніформ план другого порядку. Регресійний аналіз дозволяє одержати математичну модель процесу за експериментальними даними у вигляді рівняння і провести його аналіз [162, 163].

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням стандартних комп'ютерних програм Excel, що забезпечувала обчислення значення вивчених показників для досліджуваних груп, кожної ДР та похибку експерименту.

#### 2.3.4 Штучні нейронні мережі

Для оптимізації вибору складу препарату паралельно використано альтернативний метод штучних нейронних мереж [164]. Використання даного методу дозволив зменшити похибку експерименту, кількість експериментальних досліджень, встановити взаємодію між факторами.

Проектування штучної нейронної мережі здійснювалося з використанням комерційно доступного програмного продукту Matlab Neural Network Toolbox (NNTool) за п'ятьма основними етапами: 1 – збір даних для навчання, 2 –

обробка даних, 3 – вибір архітектури мережі, 4 – навчання мережі, 5 – оцінка якості навчання.

### *Висновки до розділу 2*

1. Запропонована методологія розробки раціонального складу та технології лікарського препарату, яка враховувала природу допопоміжних та діючих речовин, обрану ЛФ. Дана методологія може бути використана в організації та у вдосконаленні навчального процесу при підготовці фахівців з відповідними фаховими компетентностями.

2. Висвітлено основні характеристики АФІ та ДР, які були використані при фармацевтичній розробці комбінованих таблеток амлодипіну з еналаприлом. Використані при розробці АФІ та ДР відповідають вимогам нормативної документації, дозволені до медичного застосування та широко використовуються при виробництві твердих ЛФ.

3. Охарактеризовано застосовані методи планування експерименту і статистичні методи дослідження: дисперсійний аналіз, функція бажаності, штучну нейронну мережу, випадковий баланс та регресійний аналіз. Представлені сучасні методи фармако-технологічних та фізико-хімічні досліджень, що були використані при фармацевтичній розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом, відповідають вимогам ДФУ.

Результати досліджень даного розділу наведено в науковій публікації автора [158].

### РОЗДІЛ 3

## АНАЛІЗ РИНКУ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

Обґрунтування доцільності створення комбінованих таблеток здійснено на основі маркетингових досліджень засобів, що впливають на ССС, на ринку 39 країн світу.

В основі дослідження був аналіз комбінованих серцево-судинних препаратів групи С за АТС класифікацією у світових реєстрах ЛЗ протягом 2019-2022 років, знайдених в пошукових мережах та науковій літературі. У ході роботи аналізували сегмент ринку 27 країн Європейського союзу, Австралії, Албанії, Боснії та Герцеговини, Великобританії, Індії, Канади, Колумбії, Молдови, Норвегії, США, України, Швейцарії [165, 166]. Для детальнішого вивчення фармацевтичного ринку України використовували програму Pharmxplorer.

### 3.1 Загальна характеристика групи С

Серцево-судинні препарати згідно з АТС-класифікацією належать до групи С – Засоби, що впливають на ССС. Їх характеристика наведена у таблиці 3.1.

Група засобів, що впливають на ССС найбільш наповнена на ринку Литви, Латвії, Колумбії, Румунії, Франції, Португалії та Чехії. При цьому найбільша частка комбінованих препаратів нараховує: у Люксембурзі (49,40 %), Латвії (47,56 %), Чехії (42,10 %), Німеччині (39,58 %), Румунії (38,41 %), Естонії (36,85 %), Литві та Угорщині (35,18 %).

Серед всіх груп засобів, що впливають на ССС найбільш наповненою комбінованими препаратами є група С09 Засоби, що діють на РААС.

Таблиця 3.1 – Характеристика комбінованих серцево-судинних препаратів за АТС-класифікацією

Країна	Кількість препаратів групи С	Кількість комбінованих препаратів групи С	Відсоток комбінованих препаратів у групі С, %	Кількість комбінованих препаратів									
				C01	C02	C03	C04	C05	C07	C08	C09	C10	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Австрія	2006	672	33,50	8	0	8	5	31	31	5	511	73	
Албанія	219	59	26,94	0	2	0	0	1	3	0	53	0	
Бельгія	1381	455	32,95	0	0	4	0	8	40	0	336	67	
Болгарія	1961	312	15,90	0	0	2	0	0	23	7	234	46	
Боснія і Герцеговина	922	271	29,39	0	0	3	0	19	8	2	221	18	
Велика Британія	879	115	13,08	0	0	14	0	7	4	0	86	4	
Греція	890	303	34,04	0	0	6	0	20	26	0	186	65	
Данія	1536	363	23,63	0	0	16	0	2	9	0	282	58	
Естонія	996	373	36,85	0	0	1	0	8	8	4	305	47	
Індія	2640	727	27,54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ірландія	1040	353	33,94	0	0	7	0	0	11	0	335	0	
Іспанія	3910	753	19,26	1	5	8	4	16	18	1	647	53	
Італія	2556	637	24,92	0	0	8	0	19	33	0	527	50	
Канада	2473	438	17,71	6	1	13	0	62	8	0	316	32	
Кіпр	827	265	32,04	0	0	1	0	2	23	0	176	63	
Колумбія	9480	1944	20,51	0	25	14	0	61	136	0	1586	122	
Латвія	2300	1094	47,56	5	1	0	1	14	59	16	932	66	
Литва	9691	3409	35,18	0	0	9	4	14	96	24	2995	267	
Люксембург	834	412	49,40	0	0	9	0	0	26	2	343	32	
Мальта	1096	204	18,61	1	0	3	0	23	32	2	106	37	

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Молдова	1392	332	23,85	4	0	2	0	52	34	0	213	27
Нідерланди	2601	839	32,26	0	0	18	0	4	54	6	637	120
Німеччина	2087	826	39,58	68	0	76	6	34	33	14	522	73
Норвегія	1152	232	20,14	0	0	3	0	7	9	0	189	24
Польща	3087	638	20,67	5	5	2	1	29	35	5	463	93
Португалія	3420	1154	33,74	5	0	13	1	14	24	2	929	166
Румунія	7040	2704	38,41	0	0	7	0	39	197	24	2127	310
Словаччина	972	335	34,47	0	0	0	0	11	25	0	261	38
Словенія	1500	170	11,33	0	0	11	0	26	25	2	50	56
Угорщина	1822	641	35,18	0	0	4	0	3	47	2	454	131
Україна	1795	495	27,58	27	1	2	1	56	19	2	353	34
Фінляндія	1057	278	26,30	0	0	7	0	1	13	0	244	13
Франція	3980	1075	27,01	0	0	25	0	0	105	12	811	122
Хорватія	787	253	32,15	0	0	0	0	9	13	4	185	42
Чехія	12256	5158	42,10	0	0	23	2	49	148	12	4119	805
Швейцарія	1299	446	34,33	27	0	9	0	39	29	2	289	51
Швеція	4388	812	18,51	0	0	13	9	12	23	25	624	106

Кількість поєднань найрізноманітніша у групах С09 Засоби, що діють на РААС, С10 Гіполіпідемічні засоби, С07 Блокатори бета-адренорецепторів та С03 Сечогінні препарати, що є препаратами першого вибору для лікування АГ та ішемічної хвороби серця. Це зіставляється з поширеністю захворюваності, описаною в розділі 1.

### 3.2 С01 Кардіотонічні препарати

Кардіотонічні ЛЗ підсилюють скорочувальну активність кардіоміоцитів та усувають явища серцевої недостатності, яку можна визначити як систолічну і (або) діастолічну дисфункцію міокарда. Це призводить до ремоделювання серця й судин, порушення гемодинаміки та гомеостазу.

Найбільше комбінацій цієї групи зустрічаються у Німеччині (68 комбінацій), Україні (27 комбінацій) та Швейцарії (27 комбінацій). У інших країнах нараховується до 10 комбінацій.

Найчастіше зустрічаються комбіновані препарати на основі рослин. Найпопулярнішими є препарати на основі екстракту трави глоду у поєднанні з іншими рослинними настоянками, які мають кардіотонічно дію, такі як меліса, валеріана, м'ята перцева та інші (Україна, Німеччина, Швейцарія, Молдова, Австрія).

В Україні препарати на основі глоду займають долю ринку менше ніж 5 % (реалізація в грошах). Наприклад, препарати на основі екстракту глоду + екстракт собачої кропиви п'ятилопатевої + таурин складають 2,02 %, а на основі екстракту глоду + екстракт валер'яни лікарської + екстракт собачої кропиви п'ятилопатевої - 1,6 %.

Також група С01 включає комбінації на основі калію та магнію аспарагіату (Україна, Німеччина), комбінації івабрадину з карведилолом (Португалія), івабрадину з метопрололом (Польща).

### 3.3 C02 Гіпотензивні засоби

Гіпотензивні засоби – лікарські препарати різних фармакологічних груп і різної хімічної будови, що здатні знижувати артеріальний тиск.

Група C02 Гіпотензивні засоби характеризується комбінаціями переважно резерпіну з іншими речовинами цієї групи або іншими засобами, що впливають на ССС. Найчастіше зустрічається поєднання резерпіну з бендрофлуметіазидом (Албанія, Нідерланди), клопамідом і дигідроергокрестином (Латвія, Нідерланди, Польща та Україна), гідрохлортіазидом (Канада, Словенія, США), гідралазину гідрохлоридом та гідрохлоротіазидом (США). В Колумбії відмічено також комбінація гідрохлоротіазиду з метилдопою, а в Україні – клопаміду із дигідроергокрестином.

В Україні препарат на основі резерпіну + клопамід + дигідроергокрестин називається Норматенс®, виробник Ай-Сі-Ен Польфа Ряшів АТ, Польща. Доля ринку даного препарату становила у 2019 році 9,58 % і поступово зменшувалася. У 2022 році становила 5,97 %.

### 3.4 C03 Сечогінні препарати

Сечогінні ЛЗ підсилюють видільну функцію нирок і збільшують кількість сечі.

Група C03 характеризується комбінаціями переважно гідрохлортіазиду з іншими речовинами цієї групи або іншими засобами, які впливають на сечовидільну систему. Гідрохлортіазид поєднують з амілоридом гідрохлоридом (21 країна), спіронолактоном (Греція, Італія, Канада, Колумбія, Молдова, Португалія, США), тріамтереном (Канада, Колумбія, Німеччина, США, Україна), бутизидом (Колумбія). В Україні комбінація гідрохлортіазид + тріамтерен зареєстрована під торговою назвою Спілон Н, Уорлд медіцин ілач Сан. Ве Тідж. А.Ш., Туреччина. Препарат не є популярний серед сечогінних препаратів і доля ринку становить 0,36 %.



У світі є популярним поєднання фуросемід + спіронолактон. Дану комбінацію можна зустріти в 11 країнах, в тому числі й в Україні. Спіронолактон також комбінують з бутизидом (Австрія, Німеччина), альтизидом (Ісландія, Португалія).

Фуросемід поєднують з амілоридом гідрохлоридом (Великобританія, Індія, Ірландія, Мальта, Люксембург, Греція), триамтереном (Ірландія, Італія).

Хлорталідон комбінують з метопрололом тартратом (Словакія), амілоридом гідрохлоридом (Чехія).

Групу С03 також наповнюють поєднання калійзберігаючих засобів з альтизидом (Люксембург), епітизидом (Нідерланди), бутизидом (Італія) і бендрофлуметіазидом (Греція, Ірландія, Норвегія, Швеція).

### 3.5 С04 Периферичні вазодилататори

Ця група включає препарати, що застосовуються в лікуванні цереброваскулярних або периферичних порушень кровообігу.

Група С04 нараховує дуже малу кількість комбінацій між АФІ, які підсилюють скорочувальну активність кардіоміоцитів та усувають явища серцевої недостатності.

В дану групу входять такі комбінації: бендазолу гідрохлорид + папаверин (Україна), буфломедил + цилостазол (Колумбія).

Препарат під торговою назвою Папазол-Дарниця®, Україна на основі бендазолу гідрохлорид + папаверин за даними досліджень не є препаратом першого вибору при лікуванні цереброваскулярних або периферичних порушень кровообігу. Доля ринку цього препарату протягом 2019–2022 року становила 3 %.

### 3.6 С05 Ангіопротектори

Ангіопротектори – група ЛЗ, що поліпшують мікроциркуляцію, нормалізують проникність судин, зменшують набряклість тканин і поліпшують

метаболічні процеси в стінках судин. Також ангіопротектори виявляють спазмолітичну активність, зумовлюють розширення судин, нормалізують реологічні властивості крові та проникність судин, підвищують резистентність капілярів.

Найбільша кількість комбінацій (більше ніж 30) між різними АФІ, які входять до групи С05 нараховується в Австрії, Канаді, Колумбії, Молдові, Німеччині, Румунії, Україні та Швейцарії.

Найпоширенішими комбінаціями серед проаналізованих ринків є на основі гепарину натрію у поєднанні з: декспантенолом (Австрія, Німеччина), алантоїном + декспантенол (Молдова, Швейцарія), диметилсульфоксидом + декспантенол (Молдова, Швейцарія), веннорутинолом + декспантенол (Молдова, Україна), диклофенаком натрію (Молдова), гідроксиетилсаліцилатом + ментол (Австрія, Колумбія), бензокаїном (Молдова, Україна), бензокаїном + бензил нікотин (Молдова), преднізолоном ацетатом + лауромакрогол 400 (Молдова), преднізолоном + полідоканол (Молдова, Україна), декспантенолом + троксерутин (Молдова), екстрактом насіння каштана + екстракт квітів арніки (Німеччина), ментолом + гідроксиетилсаліцилат (Німеччина), есцином + діетиламіну саліцилат (Румунія), густим екстрактом насіння каштана (Румунія), бета-есцином (Україна), гідрокортизоном ацетатом + фраміцетину сульфат + ескулозид + бензокаїн + бутамбен (Україна),  $\beta$ -есцином + епікурон (Україна), екстрактом часнику + белена, змочена в оливковій олії + алантоїн + авобензон + 3-(4-метилбензиліден)борнан-2-онум (Швейцарія).

У дану групу входить поєднання, яке зареєстроване у більшості аналізованих країн. Це комбінація діосмін + гесперидин, застосовуються як венотонізуючий засіб.

Багато комбінацій існує на основі троксерутину. З даним АФІ комбінують: екстракт насіння каштану, екстракт листя гамамелісу + екстракт трави донника + екстракт насіння каштана, екстракт насіння каштана + екстракт листя з суцвіттям глоду + екстракт листя гамамелісу + екстракт трави донника, ментол + екстракт насіння каштана + екстракт листя гамамелісу +

бензокаїн + оксид цинку, екстракт листя з суцвіттям глоду + екстракт насіння каштана, індометацин, карбазохром та ін.

У С05 групи входять також препарати, які застосовують для лікування геморою. Дані препарати найчастіше комбінують на основі преднізолону, трибенозиду, знеболюючих засобів таких як цінкокаїн та лідокаїн, рослинних екстрактів.

В Україні за кількістю продаж в трійку лідерів увійшли препарати на основі діосміну + гесперидин, троксерутину, L-лізину есцинату. Доля ринку складала у 2022 році 37,20 %, 9,25% та 8,50 % відповідно. Лідером продажів є препарат Detralex® на основі діосміну + гесперидин, фірми Les Laboratoires Servier Industrie.

### 3.7 С07 Блокатори бета-адренорецепторів

БАБ – клас фармакологічних препаратів, що призначені для блокування функції бета-субтипу адренорецепторів в організмі. Вони мають антиангінальну, антиаритмічну та антигіпертензивну дію. Свої позитивні ефекти в кардіології БАБ здійснюють шляхом блокади  $\beta_1$ -адренорецепторів: зменшують силу, частоту серцевих скорочень (негативний інотропний та хронотропний ефект), знижують збудливість, провідність міокарда (негативний дромотропний і батмотропний ефекти). Внаслідок такої пригнічувальної дії зменшується потреба міокарда в кисні. Зниження артеріального тиску відбувається шляхом зменшення серцевого викиду через зниження частоти серцевих скорочень і зменшення ударного об'єму серця. При використанні неселективних  $\beta$ -блокаторів периферичний опір судин помірно підвищується.

Графічне зображення співвідношення комбінованих препаратів з групи С07 наведено на рис. 3.1.

Із всіх проаналізованих комбінованих препаратів в даній групі, найбільша кількість зустрічається на основі атенололу. Його комбінують із такими АФІ:

хлорталідон (19 країн), ніфедипін (Австрія, Люксембург, Німеччина, Україна, Франція, Індія), амлодипіну бесилат (Україна, Індія), хлорталідон + ніфедипін (Україна, Молдова), гідрохлортіазид + амлориду гідрохлорид (Іспанія), бендрофлуметіазид (Іспанія).

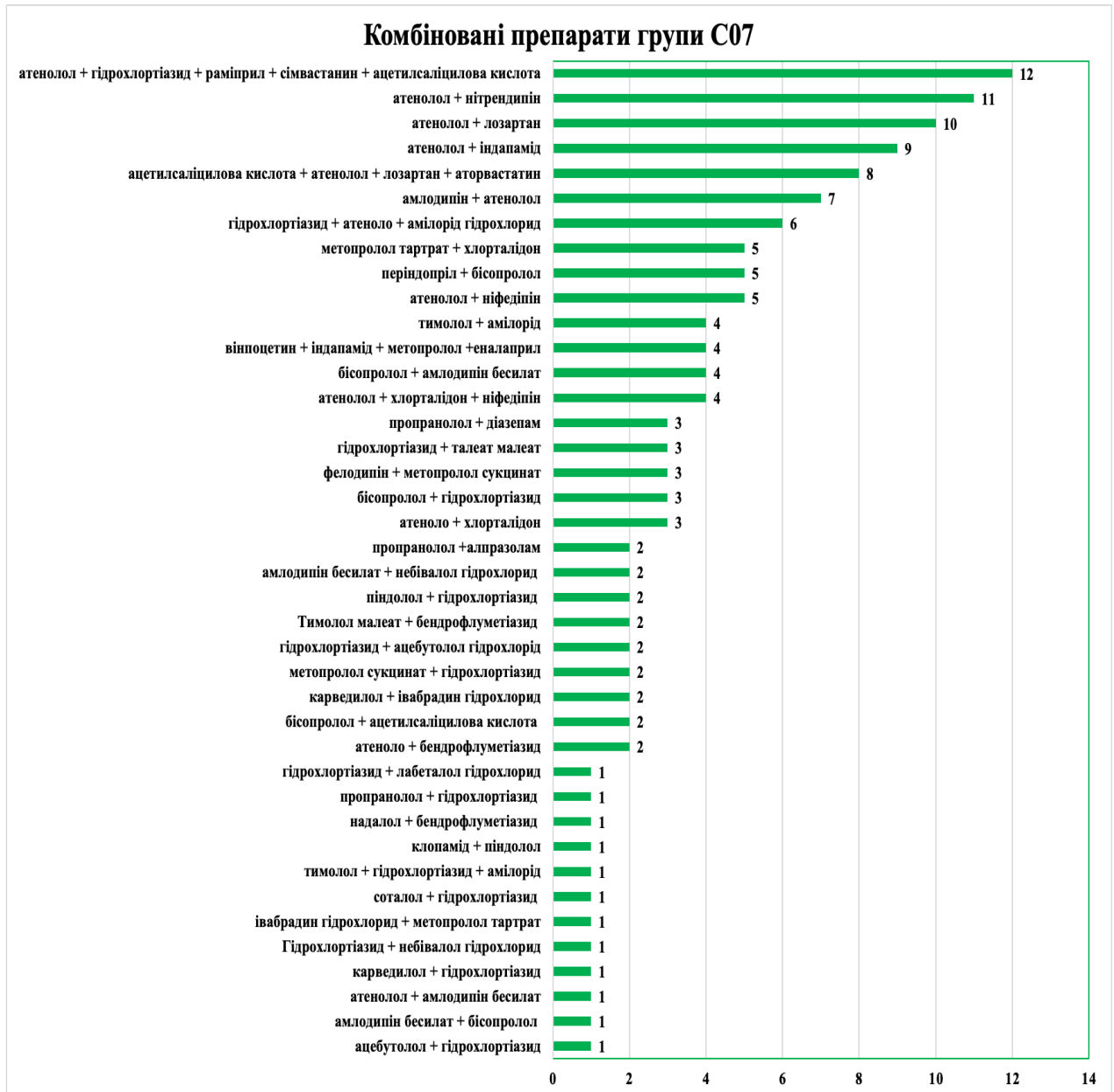


Рисунок 3.1 – Діаграма співвідношення комбінованих препаратів з групи С07

В Україні лідерами в групі С07 є препарати на основі атенололу + хлорталідон + ніфедипін. Дослідження продажу показало, що дані препарати займають 4 місце і доля ринку складала 8 % за останні 3 роки.

Друге місце за кількістю комбінацій належить метопрололу. Серед проаналізованих країн зустрічаються такі комбінації: метопрололу тартрат + івабрадину гідрохлорид (15 країн), метопрололу сукцинат + фелодипін (Бельгія, Ісландія, Іспанія, Люксембург, Швеція, Швейцарія), метопрололу сукцинат + гідрохлортіазид (Австрія, Нідерланди, Німеччина, США), метопрололу тартрат + хлорталідон (Швейцарія, США). В Україні комбіновані препарати на основі метопрололу не зареєстровані.

Третє місце розділили між собою бісопролол та тимолол. Бісопролол комбінують із: гідрохлортіазидом (26 країн), амлодипіном бесилатом (19 країн), кислотою ацетилсаліциловою (11 країн). В Україні препарати на основі бісопрололу + амлодипіну бесилат реалізуються у малих об'ємах, оскільки доля ринку складала 3 % у 2022 році. Тимололу малеат комбінують із такими АФІ: гідрохлортіазид + амілорид (Португалія), бендрофлуметіазид (Ірландія, Великобританія), гідрохлортіазид (Канада, Колумбія), амілорид (Колумбія).

До складу комбінованих препаратів на основі пропранололу гідрохлориду входять діазепам (Індія), алпразолам (Індія) або гідрохлортіазид (Канада, США).

Поширеним є поєднання небівололу гідрохлориду з гідрохлортіазидом (26 країн) та амлодипіном бесилатом (Індія).

Карведилол комбінують з івабрадином гідрохлоридом (13 країн) та гідрохлортіазидом (Австрія, Німеччина). В Україні карведилол зареєстрований у монопрепаратах.

Зустрічаються поєднання ацебутололу гідрохлорид + гідрохлортіазид (Бельгія, Люксембург, США, Колумбія), піндолол + гідрохлортіазид (Канада, США), лабеталолу гідрохлорид + гідрохлортіазид (США), соталол + гідрохлортіазид (Нідерланди), піндолол + клопамід (Словенія), надолол + бендрофлуметіазид (Канада, США, Колумбія).

### 3.8 C08 Антагоністи кальцію

Антагоністи кальцієвих каналів – це гетерогенна група лікарських препаратів, що мають антиангінальні та антигіпертензивні властивості з однаковим механізмом дії – блокування повільних кальцієвих каналів L-типу, які розміщені в міокарді, провідній системі серця та у гладких м'язах судин. Вони відрізняються по хімічній структурі, фармакокінетиці, фармакодинаміці, впливу на вазодилатацію, впливу на судини головного мозку і впливу на провідність та скоротливу функцію міокарда.

З проаналізованих країн в дану групу входять переважно монопрепарати. Комбінацій нараховується дуже мало. Комбіновані препарати зареєстровані на основі амлодипіну бесилат + індапамід (17 країн), трандолаприл + верапамілу гідрохлорид (Австралія, Болгарія, Латвія, Нідерланди, Португалія, Польща, Хорватія), амлодипіну бесилат + целекоксиб (США), кислота ацетилсаліцилова + ніфедипін (Канада), амлодипіну бесилат + гідрохлортіазид (Колумбія).

В Україні препарати на основі амлодипіну бесилат + індапамід за об'ємом продажу займають 4 місце, попереду тільки монопрепарати. На ринку України зареєстрований один препарат під торговою назвою Arifam®, Servier (Ireland) Industries Ltd. Даний препарат у 2021 році був проданий на суму 1 млн 653 долари.

В Індії зареєстровано більше комбінацій на основі амлодипіну бесилат. Це комбінації з атенололом, еналаприлом малеатом, лізіноприлом, раміприлом, валсартаном, беназеприлом, аторвастатином, лозартаном, небівалолом, телмісартаном + гідрохлортіазид.

### 3.9 C09 Засоби, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему

ІАПФ пригнічують дію ангіотензинперетворюючого ферменту, який перетворює біологічно неактивний ангіотензин I в ангіотензин II, що проявляє судинозвужувальну дію. У механізмі антигіпертензивної дії препаратів даної

групи насамперед відіграє роль здатність блокувати ангіотензинперетворюючий (конвертуючий) фермент з наступним гальмуванням утворення ангіотензину II з ангіотензину I. Це також призводить до зменшення синтезу альдостерону в корі надниркових залоз, що супроводжується збільшенням виділення натрію і води з організму. Під впливом ІАПФ покращуються нирковий кровотік і процеси фільтрації у нирках. Препарати сприяють збільшенню синтезу таких судинорозширювальних агентів, як простациклін, оксид азоту, депресорні простагландини, передсердний натрійуретичний гормон, зменшенню інактивації брадикініну. При застосуванні ІАПФ знижується активність симпато-адреналової системи, гальмується розвиток гіпертрофії міокарда і гладеньких м'язів судинної стінки. Вони є одними з найефективніших сучасних антигіпертензивних агентів.

Дана група нараховує дуже велику кількість комбінованих препаратів. Група С09 включає комбінації на основі підгруп ІАПФ, БРА та прямих інгібіторів реніну (таблиця Б.2 додатку Б).

Найпопулярніші комбінації, які зустрічаються у 30 країнах, є на основі таких субстанцій: амлодипіну бесилат + периндоприлу аргінін, амлодипіну бесилат + валсартан, кандесартану цилексетил + гідрохлоротіазид, еналаприлу малеат + гідрохлоротіазид, гідрохлоротіазид + ірбесартан, гідрохлоротіазид + лозартан калію, гідрохлоротіазид + телмісартан, гідрохлоротіазид + валсартан, індапамід + периндоприлу аргінін, сакубітрин + валсартан.

Популярні комбінації, які зустрічаються у 20 з проаналізованих країн, є на основі таких АФІ: аліскірен + гідрохлоротіазид, амлодипіну бесилат + гідрохлоротіазид + валсартан, амлодипіну бесилат + олмесартану медоксоміл, амлодипіну бесилат + раміприл, амлодипіну бесилат + телмісартан, бісопрололу геміфумарат + периндоприлу аргінін, еналаприлу малеат + леркандипіну гідрохлорид, гідрохлортіазид + амлодипіну бесилат + олмесартану медоксоміл, гідрохлоротіазид + фозиноприл натрію, гідрохлортіазид + лізиноприл, гідрохлортіазид + олмесартану медоксоміл,

гідрохлоротіазид + квінаприлу гідрохлорид, гідрохлоротіазид + раміприл, індапамід + периндоприлу аргінін + амлодипіну бесилат.

В Україні нараховується 30 комбінацій із різними АФІ. Найбільш популярною серед усіх переператів групи С09 є комбінація на основі амлодипіну бесилат + індапамід + периндоприл аргінін. Доля ринку таких переператів складала у 2022 році 17,7 %. Друге і четверте місце (3 місце належить еналаприлу малеат) займають індапамід + периндоприл та гідрохлортіазид + валсартан, з долею ринку 12,3 % та 5,0 % відповідно.

Також зустрічаються поодинокі комбінації, які зареєстровані в тій чи іншій країні. Тільки в США наявні такі комбінації: дилтіазему малат + еналаприлу малеат, еналаприлу малеат + фелодипін. В Чехії – амлодипіну бесилат + периндоприлу ербумін. В Індії – амлодипіну бесилат + еналаприлу малеат, амлодипіну бесилат + телмісартан, гідрохлортіазид + лозартан калію, еналаприлу малеат + лозартан калію, раміприл + лозартан калію, раміприл + гідрохлортіазид. В Нідерландах – азілсартану медоксоміл + гідрохлоротіазид. В Іспанії – делаприлу гідрохлорид + манідипіну гідрохлорид, валсартан + дигідрохлоротіазид. В Італії – делаприлу гідрохлорид + індапамід. В Австрії – периндоприлу аргінін + трет-бутиламін.

### 3.10 С10 Гіполіпідемічні засоби

Гіполіпідемічні засоби (протигіперліпідемічні, протиатеросклеротичні) – це засоби, що запобігають розвитку або сприяють регресії атероматозного процесу. В основі розвитку атеросклерозу лежить порушення ліпідного обміну, головним чином холестерину. Ліпіди у плазмі крові утворюють комплекси з протеїнами – ліпопротеїди, що здатні проникати у внутрішню оболонку стінки артерій.

Графічне зображення співвідношення комбінованих препаратів групи С10 наведено у вигляді діаграми на рис. 3.2.





Також популярними є препарати на основі розувастатину. Комбінації включають: езетиміб (29 країн), амлодипіну бесилат (20 країн), валсартан (10 країн), периндоприлу терт-бутиламін + індапамід (Естонія, Латвія, Литва, Португалія, Словенія), лізиноприл + амлодипіну бесилат (Молдова).

Симвастатин поєднують з препаратами: езетиміб (27 країн), фенофібрат (16 країн), ситагліптину фосфат (США). Правастатин натрію комбінують з такими АФІ: фенофібрат (15 країн), кислота ацетилсаліцилова (США).

Зустрічаються також поєднання ларопірант + кислота нікотинава (Австралія, Ірландія, Естонія, Португалія, Румунія), ловастатин + кислота нікотинава (Канада).

У групі С09 Засоби, що діють на РААС, найбільше комбінованих препаратів зустрічається з еналаприлом малеатом. Враховуючи фармакологічні властивості ІАПФ [181], їх доцільно комбінувати з діуретиками, БАБ, БКК, які мають інший механізм дії [182].

Найпоширеніші поєднання є еналаприлу малеат з гідрохлортіазидом, представлені у таких торгових назвах, наприклад: Австрія – Co-Renitec, Co-Enac Hexal, Co-Enalapril 1A Pharma, Co-Merpril, Co-Renistad; Албанія – CO-MERPRIL; Ірландія – Innozide; Польща – Енар Н, Енар НЛ. Кожна країна на ринку має свої генеричні препарати. Представниками комбінації еналаприлу малеат з лерканідипіном є Coripren, Elnapar, Enalapril + Lercanidipine Accord, Lercaprel та ін. Раміприл з гідрохлортіазидом на світовому ринку представлені такими торговими назвами: Нупрен plus НСТ forte, Lannaprilplus, Lannapril plus forte, Ramicomp Genericon mite, Ramicomp Genericon, Ramipril НСТ Krka, Ramipril-НСТ Sandoz, Ramipril/ НСТ Actavis, Ramipril/ НСТ Hexal та ін. Індапамід з периндоприлом – Bipreteraxarginin, Preterax Arginin, IndixCombi, Noliprel, Co-Prenessa, Panoprist, Perindopril + Indapamide Krka, TertensifBi-Kombi. Сакубітрил з валсартаном випускається під торговими марками Entresto, Neparvis, Юперіо та ін.

### 3.11 Комбіновані препарати на основі амлодипіну бесилат та еналаприлу малеат

Проаналізувавши ринок із 39 країн можна вважати, що перспективною комбінацією є амлодипіну бесилат з еналаприлом малеатом.

Амлодипіну бесилат – БКК дигідропіридинового ряду третього покоління, блокує повільні кальцієві канали (канали L-типу) і перешкоджає внутрішньоклітинній гіперкальціємії та скорочення гладком'язових клітин, надаючи судинорозширювальну дію. Він має тривалу дію, що дозволяє застосовувати його один раз на добу. Амлодипіну бесилат ефективно знижує артеріальний тиск, не впливаючи на частоту скорочень серця у пацієнтів з АГ. Застосовується також у лікуванні пацієнтів зі стенокардією напруги, в тому числі ефективний при вираженій вазоспастичній ішемії. Препарат добре переноситься, викликаючи невелику кількість побічних ефектів. Застосовується в комбінації з іншими антиангінальними та антигіпертензивними препаратами [179].

Еналаприлу малеат є потужним ІАПФ. Гальмування активності ангіотензин-перетворюючого ферменту призводить до зниження концентрації ангіотензину II, збільшення активності реніну в плазмі крові та зниження секреції альдостерону, що приводить до поступового зниження артеріального тиску. При цьому частота серцевих скорочень і серцевий викид практично не змінюються. У хворих на гіпертензію еналаприлу малеат знижує артеріальний тиск через 6-8 годин на 15-20 %. Дія еналаприлу малеату, як правило, триває впродовж 24 годин, завдяки чому препарат можна приймати один раз на добу [180].

Дана комбінація відсутня на всіх проаналізованих ринках, крім ринку Індії (табл. 3.3).

З таблиці видно, що препарати на основі амлодипіну бесилат з еналаприлом малеатом випускаються виключно індійськими виробниками переважно у формі таблеток, у 33,33 % ЛФ є капсули. До складу 75 % ЛЗ входить 5 мг

амлодипіну бесилат та 5 мг еналаприлу малеат, лише у 2 препаратах зустрічається комбінація 5 мг + 2,5 мг, а в одному – 2,5 мг + 2,5 мг. Більшість (91,67 %) виробників випускають упакування по 10 одиниць, тільки два – № 15. Ціна за комбінований препарат 5 мг + 5 мг № 10 коливається від 0,32 євро до 0,88 євро (в середньому 0,48 євро), що є на 20 % нижчою в порівнянні з двома окремими аналогічними монопрепаратами (середня ціна за амлодипін бесилат 5 мг № 10 складає 0,35 євро, еналаприлу малеат 5 мг №10 – 0,25 євро).

Таблиця 3.3 – Препарати амлодипіну бесилат з еналаприлом малеатом на ринку Індії

Торгова назва	Лікарська форма	Дозування	Виробник	Пакування	Ціна, євро (станом на 08.2022)
Amace	таблетки	5 мг + 5 мг	Systopic	№10	0,88
Amlogen-EL	таблетки	5 мг + 5 мг	Alkem	№10	0,37
Amlovin-E	таблетки	5 мг + 5 мг	East West	№10	0,66
Amtas-E	таблетки	5 мг + 5 мг	Intas	№15	0,60
Amzel-EL	таблетки	5 мг + 2,5 мг	Amzel-EL - Zee Lab	№15	0,56
Dilvas-AM	капсули	5 мг + 5 мг	Cipla	№10	0,43
Entp-A	таблетки	5 мг + 5 мг	Taurus Labs	№10	0,32
Hyrol-AM	капсули	5 мг + 5 мг	Sun	№10	0,51
Hyrol-AM	капсули	2,5 мг + 2,5 мг	Sun	№10	0,34
Hyrol-AM	капсули	5 мг + 2,5 мг	Sun	№10	0,35
Klodip ACE	таблетки	5 мг + 5 мг	Kopran	№10	0,35
CARDPIN-E	таблетки	5 мг + 5 мг	Psycardia	№10	0,37

Проведені дослідження асортименту ЛЗ амлодипіну бесилат з еналаприлом малеатом на ринку Індії дозволили визначити співвідношення АФІ, найбільш вживані ЛФ та пакування зазначених препаратів, а також їх вартість для споживачів. Наведені результати показують доцільність створення вітчизняного комбінованого засобу на основі амлодипіну бесилат та еналаприлу малеат у формі таблеток, використовуючи дозування 5 мг + 5 мг та упакування № 10. Його розробка і впровадження на вітчизняному ринку

дозволить підвищити комплаєнс пацієнтів та зменшити витрати на фармакотерапію.

### *Висновки до розділу 3*

1. Проведено комплексні маркетингові дослідження комбінованих препаратів з групи С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (за АТС класифікацією) в 39 країнах світу. Проаналізовано структуру кожної підгрупи та виділено найпоширеніші комбінації.

2. Встановлено, що із проаналізованих 39 країн світу найбільша кількість комбінованих препаратів групи С є на ринку Литви, Латвії, Колумбії, Румунії, Франції, Португалії та Чехії. При цьому найбільша частка комбінованих препаратів нараховує: у Люксембурзі (49,40 %), Латвії (47,56 %), Чехії (42,10 %), Німеччині (39,58 %), Румунії (38,41 %), Естонії (36,85 %), Литві та Угорщині (35,18 %).

3. Встановлено, що найбільш наповненою комбінованими препаратами є група С09. Кількість поєднань найрізноманітніша у групах С09 Засоби, що діють на РААС, С10 Гіполіпідемічні засоби, С07 Блокатори бета-адренорецепторів та С03 Сечогінні препарати, що є препаратами першого вибору для лікування АГ та ішемічної хвороби серця. У групі С09 засоби, що діють на РААС, найбільше комбінованих препаратів зустрічається з еналаприлом малеатом.

4. Виділено перспективне поєднання амлодипіну бесилат з еналаприлом малеатом, що дає підставу для подальшого та більш детального вивчення даної комбінації у дозуванні 5 мг + 5 мг.

Результати досліджень, що наведені у розділі, опубліковано в наукових працях автора [165, 166].

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З АКТИВНИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ – АМЛОДИПІНУ БЕСИЛАТ ТА ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТ

#### 4.1 Цільовий профіль якості таблеток амлодипіну з еналаприлом

Отримання ЛЗ у вигляді таблеток має особливості, які мають відповідати вимогам, що висуваються для даної ЛФ, а саме: концентрація діючої речовини у міру вивільнення не має значно коливатися і має бути оптимальною протягом визначеного часу. Тому, особливо важливо підібрати таку технологію, щоб розроблюваний засіб максимально відповідав референтному препарату [167].

Оригінальним монопрепаратом амлодипіну бесилат є ЛЗ під торговою назвою «Норваск», а еналаприлу малеат – «Берліприл».

На основі теоретичних даних про дані препарати, а також даних експерименту було визначено цільовий профіль препарату, що розробляється (табл. 4.1).

При розробці нового ЛЗ враховували визначені в цільовому профілі якості препарату межі показників якості. Критичні показники якості препарату наведено в таблиці 4.2.

Результати початкової оцінки ризиків змінних складу представлені в таблиці 4.3 та обґрунтування розподілу ризику наведено в таблиці 4.4.

Згідно з оцінкою ризиків проведено дослідження, спрямовані на зниження середніх ризиків змінних формуляції до низького рівня.

Таблиця 4.1 – Цільовий профіль якості препарату «Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/ 5мг»

Елемент цільового профілю якості	Критерій
1	2
Передбачуване застосування у клінічних умовах	Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Антагоністи кальцію та засоби, які впливають на ренін-ангіотензивну систему
Шлях введення	Пероральний
Лікарська форма	Таблетки
Дозування	5 мг амлодипіну 5 мг еналаприлу малеату
Фармакокінетика	Терапевтично еквівалентний із препаратами порівняння «Норваск» (амлодипін) та «Берліприл» (еналаприлу малеат)
Показники якості:	
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору
Ідентифікація	Час утримування амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату на хроматограмах досліджуваного й еталонного розчинів повинні збігатися
Середня маса	Від 0,185 г до 0,215 г (0,200 г $\pm$ 7,5 %)
Однорідність маси	Відхилення від середньої маси має бути не більше 7,5 %
Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги
Розпадання	Не більше 15 хв
Розчинення <i>Амлодипіну бесилат</i> <i>Еналаприлу малеат</i>	Не менше 80 % (Q) через 30 хв
Стійкість до роздавлювання	Не менше 25 Н
Стираність	Не більше 1 %
Супровідні домішки Еналаприлу малеат:	

Продовження таблиці 4.1

1	2
<i>Еналаприлату</i>	Не більше 1,5 %
<i>Еналаприлу дикетопіперазину</i>	Не більше 0,5 %
<i>Будь-якої неідентифікованої домішки</i>	Не більше 0,3 %
<i>Сума неідентифікованих домішок</i>	Не більше 1,0 %
Супровідні домішки Амлодипіну бесилат:	
<i>Амлодипіну домішки А</i>	Не більше 1,0 %
<i>Амлодипіну глюкози/галактози</i>	Не більше 0,5 %
<i>Амлодипіну лактози</i>	Не більше 0,5 %
<i>Будь-якої неідентифікованої домішки</i>	Не більше 0,2 %
<i>Сума домішок</i>	Не більше 2,0 %
Кількісне визначення:	
<i>Амлодипіну</i>	Від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки
<i>Еналаприлу малеат</i>	Від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки
Мікробіологічна чистота:	
<i>ТАМС</i>	Не більше $10^3$ КУО/г
<i>ТУМС</i>	Не більше $10^2$ КУО/г
<i>Escherichia coli</i>	Відсутність в 1 г
Термін придатності	2 роки
Умови зберігання	Зберігати при температурі не вище 25 °С



Таблиця 4.2 – Критичні показники якості препарату амлодипін з еналаприлом

Показник якості	Критерій	Критичність	Обґрунтування
1	2	3	4
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору	ні	Для даної лікарської форми зовнішній вигляд та колір не мають впливу на безпеку або ефективність для пацієнта
Ідентифікація <i>Амлодипіну бесилат</i> <i>Еналаприлу малеат</i>	Час утримування амлодипіну бесилату на хроматограмах досліджуваного й еталонного розчину повинні співпадати. Час утримування еналаприлу малеату на хроматограмах досліджуваного й еталонного розчину повинні збігатися	ні	Хоча ідентифікація має вирішальне значення для безпеки та ефективності, цей показник якості можна ефективно контролювати за допомогою системи управління якістю, що й буде контролюватися при випуску ЛЗ. Формуляція та варіабельність процесу не впливають на ідентифікацію
Середня маса	Від 0,185 г до 0,215 г (0,200 г $\pm$ 7,5 %)	ні	Варіабельність показника не впливає на безпеку або ефективність для пацієнта
Однорідність маси	Відхилення від середньої маси має бути не більше 7,5 %	ні	Вихід показника за межі критерію прийнятності не впливає на ефективність. Відхилення від кількісного вмісту АФІ краще ефективно контролювати показником «Однорідність дозованих одиниць»
Однорідність дозованих одиниць Амлодипін Еналаприлу малеат	Має витримувати вимоги Має витримувати вимоги	так	Варіабельність показника впливає на ефективність, оскільки опосередковано відображає відхилення кількісного вмісту АФІ
Розпадання	Не більше 15 хв	ні	Хоча розпадання не є критичним параметром, проте дозволяє розуміти швидкість вивільнення АФІ з ЛФ, що контролюється показником «Розчинення»
Розчинення Амлодипін Еналаприлу малеат	Не менше 80 % (Q) за 30 хв Не менше 80 % (Q) за 30 хв	так	Варіабельність показника впливає на ефективність продукту. Відображає швидкість вивільнення АФІ з ЛФ
Стійкість до роздавлювання	Не менше 25 Н	так	Варіабельність показника може вплинути на швидкість вивільнення АФІ з ЛЗ, відповідно на ефективність для пацієнта

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
Стираність	Не більше 1 %	ні	Не впливає на ефективність та безпеку пацієнта, оскільки проходить всі технологічні стадії без відхилень
Супровідні домішки Еналаприлу малеат: Еналаприлату Еналаприлу дикетопіперазину Будь-якої неідентифікованої домішки Сума неідентифікованих домішок Амлодипін: Амлодипіну домішки А Амлодипіну глюкози/галактози Амлодипіну лактози Будь-якої неідентифікованої домішки Сума домішок	Не більше 1,5 % Не більше 0,5 % Не більше 0,3 % Не більше 1,0 % Не більше 1,0 % Не більше 0,5 % Не більше 0,5 % Не більше 0,2 % Не більше 2,0 %	так	Межа продуктів розкладання та домішок АФІ має вирішальне значення для безпеки препарату. Нормування домішок відповідає ІСН Q3В. Залежить від параметрів технологічного процесу
Кількісне визначення Амлодипін	Від 4,50 мг до 5,50 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки	так	Варіабельність кількісного визначення впливає на ефективність препарату і залежить від параметрів технологічного процесу
Кількісне визначення Еналаприлу малеат	Від 4,50 мг до 5,50 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки	так	Варіабельність кількісного визначення впливає на ефективність препарату
Мікробіологічна чистота: ТАМС ТУМС Escherichia coli	Не більше $10^3$ КУО/г Не більше $10^2$ КУО/г Відсутність в 1 г	ні	При виготовленні препарату в GMP умовах мінімальний ризик перевищення мікробних меж, що не буде впливати на безпеку для пацієнта



Таблиця 4.4 – Обґрунтування для початкової оцінки ризику змінних складу

Змінна складу	Показник якості препарату	Обґрунтування
1	2	3
Природа наповнюючої речовини	Опис	Природа наповнюючої речовини впливає на технологічні показники маси для таблетування, що також впливає на зовнішній вигляд таблетки. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Природа наповнюючої речовини впливає на технологічні показники маси для таблетування, що також впливає на однорідність. Ризик середній.
	Розчинення	Не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Природа розпушуючої речовини	Опис	Не впливає на опис. Ризик низький.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Від природи розпушуючої речовини залежить час вивільнення діючої речовини з ЛФ. Ризик середній.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Природа зв'язуючої речовини	Опис	Зв'язуючі речовини впливають на поведінку під час пресування і тим самим визначають зовнішній вигляд таблеток. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Зв'язуючі речовини впливають на взаємне зчеплення частинок маси для таблетування, також може впливати на розпадання таблеток. Ризик середній.
	Стійкість до роздавлювання	Оскільки від марки зв'язуючої речовини залежить в'язкість розчину для зволоження, це може вплинути на міцність таблеток. Ризик середній.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Природа ковзної речовини	Опис	Через те, що ковзні речовини мають здатність впливати на текучість маси для таблетування, це може вплинути на зовнішній вигляд таблеток. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.

Продовження таблиці 4.4

1	2	3
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Природа змащувальної речовини	Опис	Оскільки змащувальні речовини мають здатність впливати на текучість маси для таблетування, це може визначати зовнішній вигляд таблеток. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Природа стабілізуючої речовини	Опис	Не впливає на опис. Ризик низький.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Оскільки стабілізуюча речовина впливає на процес розпаду АФІ, це може вплинути на кількісне визначення діючих речовин в таблетках. Ризик середній.
Кількість наповнюючої речовини	Опис	Кількість наповнюючої речовини впливає на технологічні показники маси для таблетування, що також впливає на зовнішній вигляд таблетки. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Кількість наповнюючої речовини впливає на технологічні показники маси для таблетування, що також впливає на однорідність. Ризик середній.
	Розчинення	Велика кількість наповнювача зумовлює середній ризик варіабельності цього показника якості. Ризик середній.
	Стійкість до роздавлювання	Велика кількість наповнювача зумовлює середній ризик варіабельності цього показника якості. Ризик середній.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Кількість розпушуючої речовини	Опис	Не впливає на зовнішній вигляд. Ризик низький.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Від кількості розпушуючої речовини залежить час вивільнення АФІ. Ризик середній.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.

Продовження таблиці 4.4

1	2	3
Кількість зв'язуючої речовини	Опис	Кількість зв'язуючої речовини впливає на поведінку під час пресування і тим самим може впливати на зовнішній вигляд таблеток. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Кількість зв'язуючої речовини впливає на взаємне зщеплення частинок маси для таблетування, що також може впливати на розпадання таблеток. Ризик середній.
	Стійкість до роздавлювання	Оскільки від кількості зв'язуючої речовини залежить в'язкість розчину для зволоження, це може вплинути на міцність таблеток. Ризик середній.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Кількість ковзної речовини	Опис	Кількість ковзної речовини має здатність впливати на текучість маси для таблетування, що може вплинути на зовнішній вигляд таблеток. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Кількість змащувальної речовини	Опис	Оскільки кількість змащувальної речовини має здатність впливати на текучість маси для таблетування, це може вплинути на зовнішній вигляд таблеток. Ризик середній.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Не впливає на кількісне визначення. Ризик низький.
Кількість стабілізуючої речовини	Опис	Не впливає на опис. Ризик низький.
	Однорідність дозованих одиниць	Не впливає на однорідність дозованих одиниць. Ризик низький.
	Розчинення	Не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Стійкість до роздавлювання	Не впливає на стійкість до роздавлювання. Ризик низький.
	Кількісне визначення	Оскільки кількість стабілізуючої речовини впливає на процес розпаду АФІ, це може вплинути на кількісне визначення діючих речовин в таблетках. Ризик середній.

#### 4.2 Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодипіну з еналаприлом

Для фармацевтичної розробки комбінованих таблеток було вибрано наступні АФІ: амлодипіну бесилат фірми Anek Prayog Pvt. Ltd, Індія, та еналаприлу малеат фірми Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd, Китай які відповідають вимогам Ph.Eur. 9.0 [127] та ДФУ 2.0 [159].

Для вибору оптимальної технології нами були проведені випробування за ФТП: розмір часток, насипна густина, густина після усадки, текучість, кут природного укосу.

Показник «Розмір часток» амлодипіну бесилат досліджували при збільшенні у 4 та 10 разів. Загальний розподіл часток показано на рисунку 4.1.

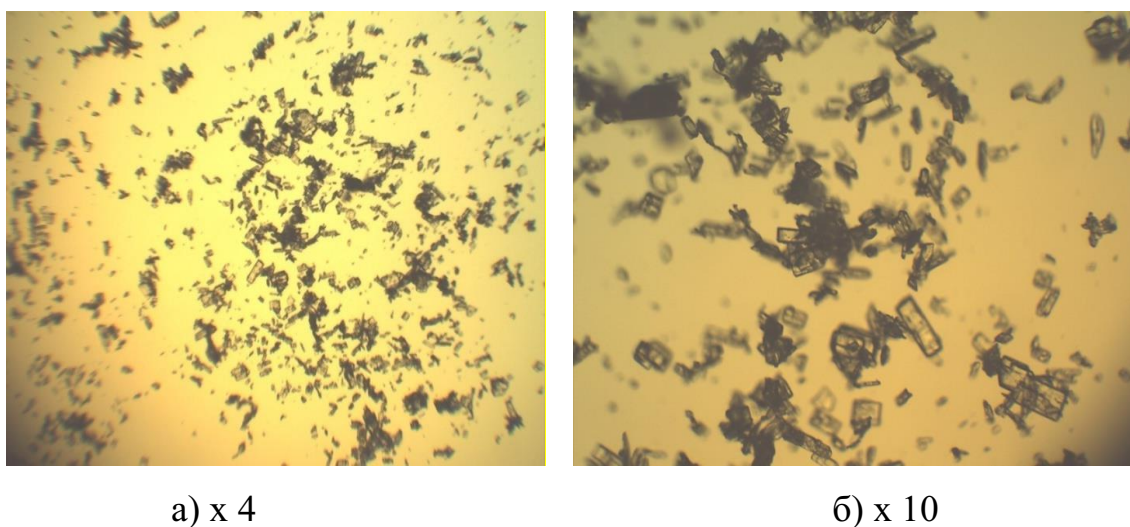


Рисунок 4.1 – Загальна картина мікроснімка амлодипіну бесилату

Встановлено, що частинки амлодипіну бесилату мають вигляд прозорих кристалів прямокутної форми з рівними краями. Часточки ізометричні, оптично активні у світлі, що проходить. Розмір часток від 16 мкм до 122 мкм.

За результатами вимірювання методом лазерної дифракції також підтвердилися дані значення розміру часток. Як видно на рисунку 4.2, розподіл

часток амлодипіну бесилат,  $Dv(10)$  становить 5,90 мкм,  $Dv(50)$  – 25,9 мкм,  $Dv(90)$  – 67,8 мкм.

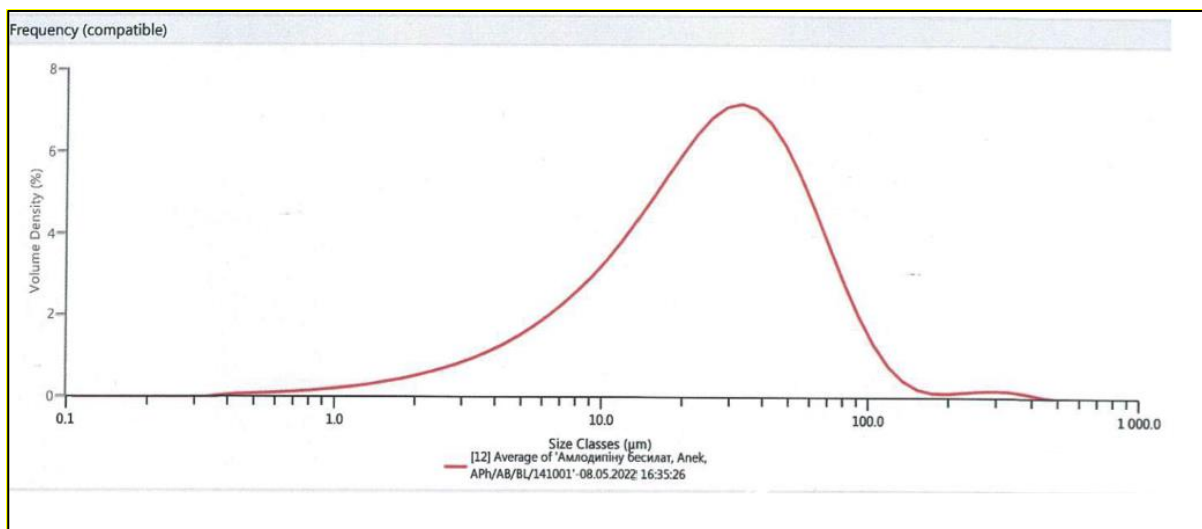


Рисунок 4.2 – Розподіл порошку амлодипіну бесилату за розміром часток

За результатами аналізу розміру часток амлодипіну бесилату було виявлено наявність в основному дрібної фракції (менше ніж 25 мкм), що може впливати на текучість порошку.

Результати досліджень за ФТП, наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Фармако-технологічні властивості амлодипіну бесилату

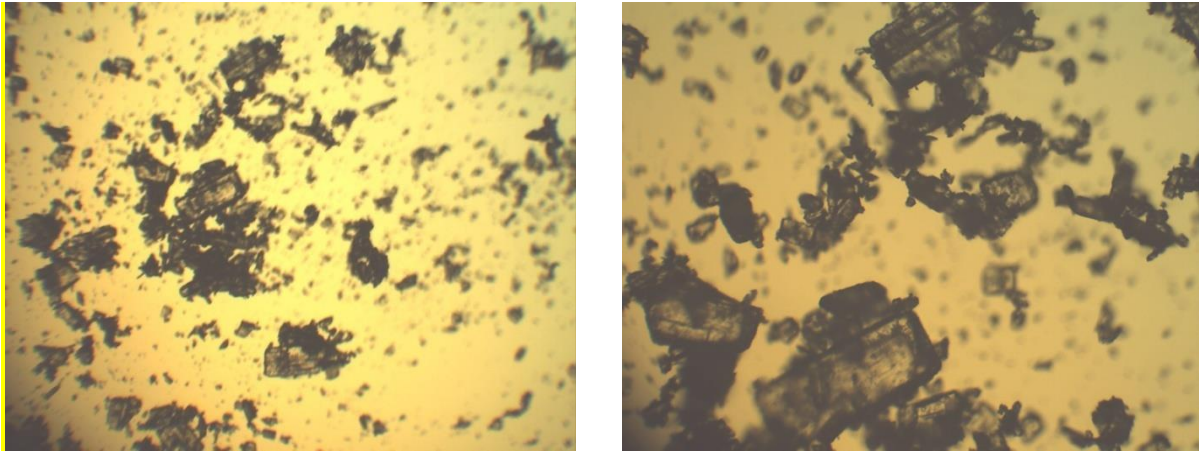
Показник	Амлодипіну бесилат
Насипна густина (0 ударів), г/мл	0,489
Насипна густина (500 ударів), г/мл	0,703
Індекс Карра, %	30,44
Текучість (n=3), с/100 г	27,0 ± 6,9
Текучість (n=3), г/с	3,7 ± 0,8
Кут природного укосу (n=3), °	44,0 ± 2,4

Фармако-технологічні властивості амлодипіну бесилату вказують на погану текучість, незадовільні технологічні характеристики, тому, враховуючи низьке дозування даного АФІ в таблетках (5 мг), потребується підбір ДР та



відповідної технології для його однорідного розподілу.

Загальний розподіл часток еналаприлу малеату показано на рисунку 4.3.



а) x 4

б) x 10

Рисунок 4.3 – Загальна картина мікроснімка еналаприлу малеату

На рисунку 4.3 продемонстровано, що порошок еналаприлу малеату складається з прямокутних частинок кристалічної будови з рівними краями. Часточки ізометричні, оптично прозорі у світлі, що проходить.

Аналіз розміру часток був проведений методом лазерної дифракції. Дані рис. 4.4 підтверджують розподіл часток еналаприлу малеату:  $D_v(10) = 13,40$  мкм,  $D_v(50) = 103$  мкм,  $D_v(90) = 254$  мкм.

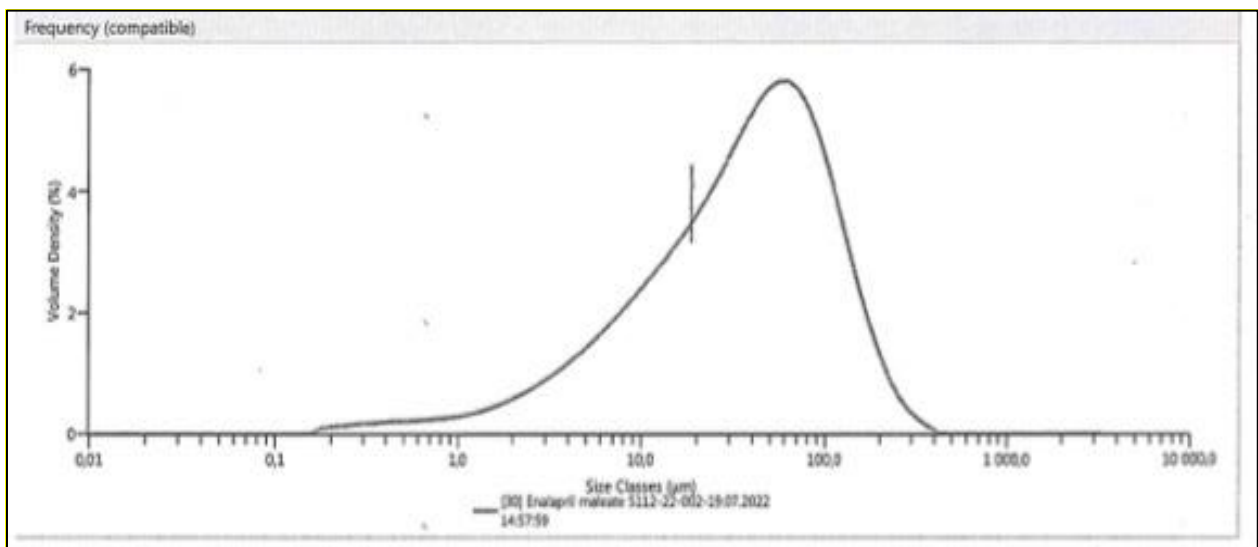


Рисунок 4.4 – Розподіл порошку еналаприлу малеату за розміром часток

Результати аналізу еналаприлу малеату за ФТП наведені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Фармако-технологічні властивості еналаприлу малеату

Показник	Еналаприлу малеат
Насипна густина (0 ударів), г/мл	0,522
Насипна густина (500 ударів), г/мл	0,732
Індекс Карра, %	28,69
Текучість (n=3), с/100 г	22,8 ± 2,9
Текучість (n=3), г/с	4,4 ± 0,6
Кут природного укосу (n=3), °	42,0 ± 2,4

Як видно з отриманих результатів, еналаприлу малеат також характеризується поганою текучістю, має низьку насипну густина та високий кут природного укосу. Тому даний АФІ, маючи низьку текучість та насипну густина, не відповідає вимогам для технології прямого пресування.

Таким чином, для отримання таблеток амлодипіну з еналаприлом доцільно вводити стадію грануляції, а також вводити ДР, які б могли покращити ФТП.

В ході роботи досліджувані ДР згрупували у 6 факторів за функціональним призначенням (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Фактори та їх рівні, що вивчалися при розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом

Фактор	Рівень фактора
1	2
А – наповнюючі речовини	$a_1$ – МКЦ 101 $a_2$ – сахароза $a_3$ – кальцій дигідрофосфат безводний $a_4$ – крохмаль кукурудзяний $a_5$ – крохмаль прежелатинізований

Продовження таблиці 4.7

1	2
В – розпушуючі речовини	$b_1$ – натрію кроскармелоза $b_2$ – повідон K17 $b_3$ – кросповідон XL-10 $b_4$ – натрію крохмальгліколят $b_5$ – крохмаль картопляний
С – зв’язуючі речовини	$c_1$ – крохмаль прежелатинізований $c_2$ – макрогол 20 $c_3$ – повідон K17 $c_4$ – повідон K30 $c_5$ – гіпромелоза E5
Д – ковзні речовини	$d_1$ – аеросил 200 $d_2$ – аероперл 300 $d_3$ – тальк $d_4$ – неусілін US2 $d_5$ – аеросил + тальк (1:1)
Е – змащувальні речовини	$e_1$ – магнію стеарат $e_2$ – кальцію стеарат $e_3$ – кислота стеаринова $e_4$ – натрію стеарилфумарат $e_5$ – ПЕГ 4000
Ф – стабілізуючі речовини	$f_1$ – натрію гідрокарбонат $f_2$ – кислота малеїнова $f_3$ – кислота лимонна безводна $f_4$ – магнію карбонат $f_5$ – кислота молочна

Вибір оптимального складу та технології лікарського препарату передбачає дослідження та порівняння багатьох факторів, що потенційно можуть впливати на показники якості препарату. Як правило, це вимагає проведення великого числа експериментів. Найпопулярніший метод досліджень ґрунтується на використанні методів математичного планування експерименту. Методами оптимізації фармацевтичних досліджень, що дозволяють значно скоротити кількість дослідів та витрати, є застосування штучних нейронних мереж.

Експериментальні дослідження побудовано згідно з методами математичного планування [168]. Для реалізації експерименту використовували метод математичного планування на основі гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку [161]. План експерименту наведено у таблиці 4.8.

Групу наповнюючих речовин (фактор А) додавали в кількості 163,05 мг на одну таблетку (81 % від середньої маси таблетки), групу розпушуючих (фактор В) додавали в кількості 6 мг/табл. (3 %). Зв'язуючі речовини (фактор С) додавали у вигляді розчину, приготованого з 5 мг речовини (2,5 % від середньої маси таблетки) в розрахунку на одну таблетку. Стабілізуючі речовини (група F) додавали у вигляді розчину, приготованого з 5 мг речовини (2,5 % від середньої маси таблетки). Групи ковзних (фактор D) та змащувальних речовин (фактор E) – по 2 мг/табл. (1 %).

Отримання таблеток здійснювали методом пресування з вологою грануляцією, отримували двоопуклі таблетки діаметром 8 мм з середньою масою 200 мг.

В грануляті досліджували втрату в масі при висушуванні. Масу для таблетування випробовували за показниками: насипна густина, густина після усадки, текучість, кут природного укусу згідно з фармакопейними методиками [159]. Для таблеток визначали такі ФТП: однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність та розпадання. Методики дослідження описані у ДФУ [159] та наведені у розділі 2.

Експериментальні результати піддавали дисперсійному аналізу, на основі якого будували ранжовані ряди переваг і робили висновки про вплив ДР на ФТП.

Результати дослідження ФТП мас для таблетування та таблеток, а також матрицю планування експерименту наведено в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Результати дослідження ФТП мас для таблетування та таблеток амлодипіну з еналаприлом

	A	B	C	D	E	F	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub> '	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub> '	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub> '	y <sub>4</sub>	y <sub>4</sub> '	y <sub>5</sub>	y <sub>5</sub> '	y <sub>6</sub>	y <sub>6</sub> '
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>1</sub>	2,57	2,35	0,259	0,267	0,331	0,332	45,8	49,3	46,1	45,8	5	5
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>2</sub>	0,52	0,92	0,323	0,318	0,416	0,407	36,5	36,0	44,1	42,1	5	4
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>3</sub>	2,73	2,22	0,310	0,319	0,385	0,385	27,3	30,1	41,0	42,9	5	4
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>4</sub>	2,80	3,03	0,263	0,274	0,332	0,331	28,0	31,6	41,5	39,3	5	4
5	a <sub>1</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>5</sub>	0,56	0,77	0,305	0,294	0,381	0,362	33,6	38,3	44,3	43,7	5	5
6	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>5</sub>	0,99	1,08	0,518	0,512	0,631	0,634	16,0	17,1	43,0	41,6	4	4
7	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>1</sub>	0,76	0,98	0,704	0,698	0,808	0,786	8,3	8,2	39,6	39,0	4	4
8	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>2</sub>	0,61	0,53	0,620	0,618	0,704	0,701	10,3	10,8	38,4	38,3	5	5
9	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>3</sub>	0,96	0,96	0,545	0,538	0,635	0,626	11,8	11,4	39,9	41,4	5	5
10	a <sub>2</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>4</sub>	1,59	1,44	0,633	0,667	0,736	0,729	8,5	7,6	38,9	39,9	2	2
11	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>4</sub>	1,22	1,36	0,711	0,726	0,853	0,849	9,3	9,7	38,6	39,5	4	5
12	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>5</sub>	2,89	2,41	0,791	0,780	0,914	0,907	10,0	9,8	37,9	39,0	4	5
13	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>1</sub>	1,39	1,25	0,664	0,662	0,796	0,781	8,3	8,2	40,8	39,6	4	5
14	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>2</sub>	0,51	0,81	0,685	0,672	0,818	0,823	7,9	8,0	39,1	39,9	4	5
15	a <sub>3</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>3</sub>	1,00	1,27	0,780	0,779	0,927	0,925	8,2	8,5	40,1	38,5	4	5
16	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>3</sub>	1,81	2,02	0,516	0,516	0,678	0,669	26,3	26,1	42,9	43,7	4	4
17	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>4</sub>	2,43	1,96	0,491	0,509	0,616	0,610	23,9	27,7	41,6	41,4	4	4
18	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>5</sub>	2,34	1,69	0,490	0,472	0,626	0,607	29,2	28,6	41,0	40,3	2	3
19	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>1</sub>	2,57	2,59	0,567	0,562	0,668	0,656	33,2	34,4	41,1	41,5	3	3
20	a <sub>4</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>2</sub>	2,49	2,61	0,427	0,428	0,502	0,501	25,7	25,8	44,8	43,3	4	5
21	a <sub>5</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>2</sub>	2,00	1,75	0,574	0,582	0,672	0,686	12,3	11,7	41,1	43,8	3	3
22	a <sub>5</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>3</sub>	1,77	1,91	0,531	0,532	0,593	0,595	12,2	12,8	41,3	41,6	4	4
23	a <sub>5</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>4</sub>	1,18	1,57	0,602	0,603	0,690	0,687	16,6	14,1	39,6	40,3	3	3
24	a <sub>5</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>5</sub>	2,49	2,44	0,588	0,606	0,682	0,683	11,2	11,0	42,4	39,3	4	4
25	a <sub>5</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>1</sub>	1,11	1,77	0,640	0,672	0,755	0,773	10,4	10,0	43,7	42,6	2	3

Продовження таблиці 4.8

	A	B	C	D	E	F	$y_7$	$y_7'$	$y_8$	$y_8'$	$y_9$	$y_9'$	$y_{10}$	$y_{10}'$	<b>D</b>	<b>D'</b>
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>1</sub>	1,69	1,73	202,6	273,2	0,02	0,02	11,25	11,82	0,00	0,00
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>2</sub>	1,28	1,93	218,7	221,4	0,01	0,02	48,00	45,00	0,00	0,00
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>3</sub>	0,69	0,79	199,5	249,4	0,02	0,05	35,00	32,00	0,00	0,00
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>4</sub>	0,89	0,85	204,8	251,4	0,04	0,19	60,00	60,00	0,00	0,00
5	a <sub>1</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>5</sub>	0,87	0,72	170,2	168,8	0,04	0,01	37,00	40,00	0,00	0,00
6	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>5</sub>	1,05	0,92	140,0	150,0	0,23	0,25	10,00	12,00	0,88	0,84
7	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>1</sub>	2,22	2,01	146,8	139,1	0,27	0,26	4,98	5,10	0,75	0,71
8	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>2</sub>	0,94	0,62	127,2	126,4	0,28	0,31	7,30	7,75	0,67	0,67
9	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>3</sub>	1,13	1,00	144,8	144,1	0,32	0,31	8,12	8,37	0,77	0,84
10	a <sub>2</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>4</sub>	3,89	4,16	63,5	63,5	1,62	1,80	5,03	5,10	0,00	0,00
11	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>4</sub>	0,49	0,47	81,6	81,7	0,16	0,18	9,48	9,67	0,68	0,76
12	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>5</sub>	0,5	0,73	75,5	74,9	0,21	0,22	60,00	60,00	0,00	0,00
13	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>1</sub>	1,02	1,04	149,6	146,8	0,09	0,13	6,10	6,37	0,85	0,79
14	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>2</sub>	0,87	1,1	104,5	105,4	0,18	0,15	2,63	2,77	0,74	0,81
15	a <sub>3</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>3</sub>	0,46	0,56	56,6	57,8	0,25	0,24	28,33	24,18	0,54	0,53
16	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>3</sub>	0,84	1,14	18,9	18,5	2,85	2,30	3,17	2,72	0,00	0,00
17	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>4</sub>	0,71	1,13	11,4	11,7	4,25	4,58	8,63	9,90	0,00	0,00
18	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>5</sub>	1,6	1,6	10,0	10,0	7,76	6,84	1,05	1,15	0,00	0,00
19	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>1</sub>	0,43	0,54	19,0	18,7	1,81	1,22	1,37	1,43	0,00	0,00
20	a <sub>4</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>2</sub>	1,21	1,52	17,7	17,8	3,84	3,84	2,98	3,22	0,00	0,00
21	a <sub>5</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>4</sub>	e <sub>3</sub>	f <sub>2</sub>	0,99	1,05	21,2	20,0	1,24	1,85	6,70	6,75	0,00	0,00
22	a <sub>5</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>5</sub>	e <sub>4</sub>	f <sub>3</sub>	1,11	1,12	26,5	26,4	0,77	0,75	9,70	10,67	0,51	0,51
23	a <sub>5</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	e <sub>5</sub>	f <sub>4</sub>	0,82	1,05	10,0	10,0	4,90	4,83	2,23	2,60	0,00	0,00
24	a <sub>5</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	e <sub>1</sub>	f <sub>5</sub>	1,08	0,81	17,0	17,7	1,89	1,80	4,17	4,25	0,00	0,00
25	a <sub>5</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	e <sub>2</sub>	f <sub>1</sub>	1,96	1,16	10,0	10,0	9,44	7,97	2,78	3,15	0,00	0,00

Примітка:  $y_1$  і  $y_1'$  – втрата в масі при висушуванні грануляту першої та другої серії, %;  $y_2$  і  $y_2'$  – насипна густина маси для таблетування першої та другої серії, г/мл;  $y_3$  і  $y_3'$  – густина після усадки маси для таблетування першої та другої серії, г/мл;  $y_4$  і  $y_4'$  – текучість маси для таблетування першої та другої серії, с/100 г;  $y_5$  і  $y_5'$  – кут природного укоси маси для таблетування першої та другої серії<sup>0</sup>;  $y_6$  і  $y_6'$  – зовнішній вигляд таблеток першої та другої серії, бали;  $y_7$  і  $y_7'$  – однорідність маси таблеток першої та другої серії, %;  $y_8$  і  $y_8'$  – стійкість таблеток до роздавлювання першої та другої серії, Н;  $y_9$  і  $y_9'$  – стираність таблеток першої та другої серії, %;  $y_{10}$  і  $y_{10}'$  – розпадання таблеток першої та другої серії, хв; **D** і **D'** – функція бажаності.

При проведенні статистичної обробки експериментальних даних (табл. Б.3 додатку Б) встановлено, що групи досліджуваних речовин впливають на результати втрати в масі при висушуванні гранулятів таким чином:  $A > E > C > D > F > B$ .

Експериментальні результати підтверджують, що серед наповнювачів сахароза забезпечує цей показник на рівні 0,99 %. Гранулят, до складу якого входив кальцій дигідрофосфат безводний, мав середню втрату в масі при висушуванні 1,41 %. Гранулят з крохмалем прежелатинізованим характеризувався значенням 1,80 %, МКЦ 101 – 1,85 %, а з крохмалем кукурудзяним – 2,25 %.

Отримані результати демонструють вплив змащувальних речовин у такій послідовності:  $e_5 (1,10 \%) > e_2 (1,23 \%) > e_1 (1,77 \%) > e_4 (1,93 \%) > e_3 (2,22 \%)$ . Це показує, що втрата маси при висушуванні найменша у складі із ПЕГ 400, а найбільша – із кислотою стеариноюю.

За результатами дисперсійного аналізу вплив зв'язуючих речовин на втрату в масі при висушуванні можна представити у вигляді наступної нерівності: макрогол 20 (1,37 %) > гіпромелоза Е5 (1,40 %) > крохмаль прежелатинізований (1,70 %) > повідон К30 (1,90 %) > повідон К17 (1,93 %).

Серед ковзних речовин втрату в масі при висушуванні гранулятів найкращі результати були у складі, який вміщував аеросил + тальк (1:1) (1,39 %), дещо гірші результати спостерігалися у складах до яких було додано тальк (1,56 %), аероперл 300 (1,59 %) та неусілін US2 (1,76 %). Найгірші результати показали композиції, до складу яких входили аеросил 200 (2,0 %).

При оцінці впливу стабілізуючих речовин на втрату в масі при висушуванні встановлена наступна послідовність: кислота малеїнова (1,28 %) > кислота лимонна безводна (1,67 %) > натрію гідрокарбонат (1,73 %) > кислота молочна (1,77 %) > магнію карбонат (1,86 %). Це свідчить про переваги кислоти малеїнової.

Ранжований ряд переваг розпушувачів для втрати в масі при висушуванні має вигляд:  $b_5$  (1,46 %) >  $b_3$  (1,55 %) >  $b_2$  (1,66 %) >  $b_1$  (1,72 %) >  $b_4$  (1,92 %). Найкращий результат отримували при використанні крохмалю картопляного.

Результати статистичної обробки даних дослідження насипної густини показали статистичну значущість усіх вивчених факторів в наступній послідовності:  $A > E > C > B > F > D$ .

Ряд переваг для фактора А (наповнюючі речовини) має наступний вигляд: кальцій дигідрофосфат безводний > сахароза > крохмаль прежелатинізований > крохмаль кукурудзяний > МКЦ 101 (рис. 4.5).

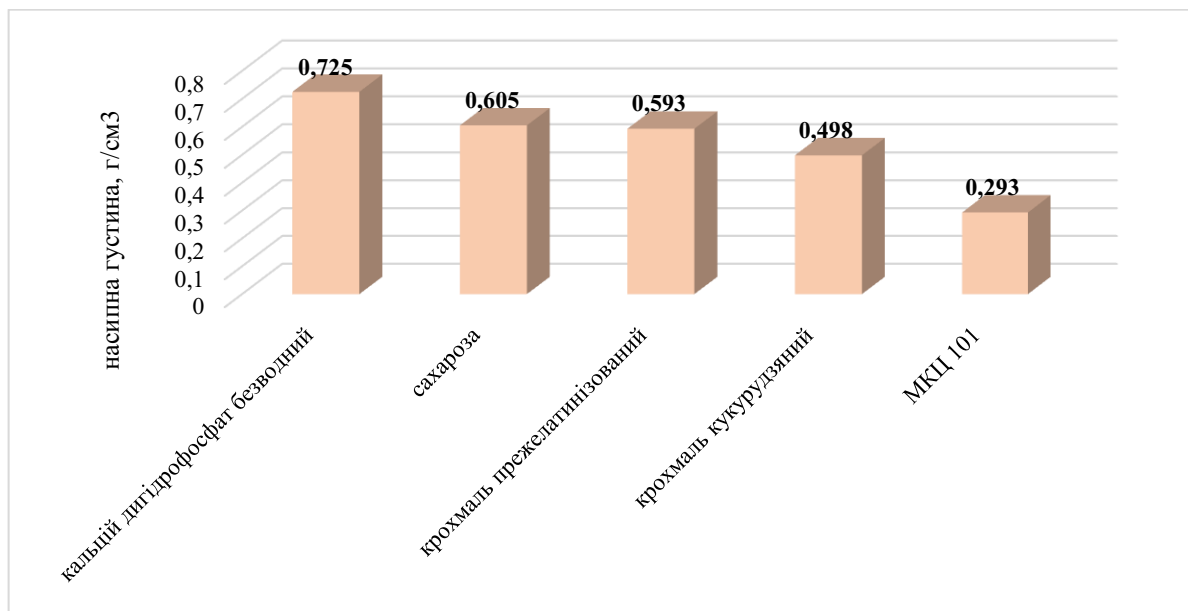


Рисунок 4.5 – Вплив наповнюючих речовин на насипну густина маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом

При дослідженні впливу на насипну густина маси для таблетування змащувальних речовин отримано наступну послідовність: кислота стеаринова (0,579 г/мл) > ПЕГ 4000 (0,560 г/мл) > магнію стеарат (0,552 г/мл) > кальцію стеарат (0,544 г/мл) > натрію стеарилфумарат (0,481 г/мл). Таким чином, кислота стеаринова має найбільш позитивний вплив на насипну густина маси для таблетування.



Серед зв'язуючих речовин повідон К30 забезпечує найкращі показники насипної густини маси для таблетування на рівні 0,569 г/мл. Дещо гірші результати спостерігали при додаванні до порошків макроголу 20 (0,556 г/мл), повідону К17 (0,552 г/мл), крохмалю прежелатинізованого (0,521 г/мл), найгірші значення – з гіпромелозою Е5 (0,516 г/мл).

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: повідон К17 (0,568 г/мл) > крохмаль картопляний (0,563 г/мл) > повідон ХЛ-10 (0,536 г/мл) > натрію крохмальгліколят (0,530 г/мл) > натрію кроскармелоза (0,518 г/мл). Отже, основний вплив на цей показник має повідон К17, а найгірший – натрію кроскармелоза.

Ранжований ряд переваг стабілізуючих речовин, які впливають на насипну густину має наступний вигляд:  $f_1$  (0,570 г/мл) >  $f_4$  (0,548 г/мл) >  $f_3$  (0,537 г/мл) =  $f_5$  (0,536 г/мл) >  $f_2$  (0,525 г/мл). Це свідчить про переваги натрію гідрокарбонату.

Результати показали, що найкраще значення насипної густини маси для таблетування забезпечує неусілін US-2 (0,562 г/мл). Інші ковшні ДР менше впливають на насипну густину маси для таблетування: аероперл 300 (0,549 г/мл), аеросил + тальк (1:1) (0,547 г/мл), тальк (0,533 г/мл). Найменша насипна густина маси для таблетування відмічається при використанні аеросилу 200 (0,524 г/мл).

Вплив факторів на насипну густину після усадки маси для таблетування можна продемонструвати в наступній послідовності:  $A > E > C > D > B > F$ .

Графічне зображення впливу наповнюючих речовин на густину після усадки маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом проілюстровано на рисунку 4.6

Лідером серед наповнюючих речовин, що впливає на цей показник, є кальцій дигідрофосфат безводний. При введенні сахарози густина після усадки зменшується. Далі за впливом на цей показник є крохмаль прежелатинізований та крохмаль кукурудзяний. МКЦ 101 проявляє найменш суттєвий вплив на величину густини після усадки маси для таблетування.

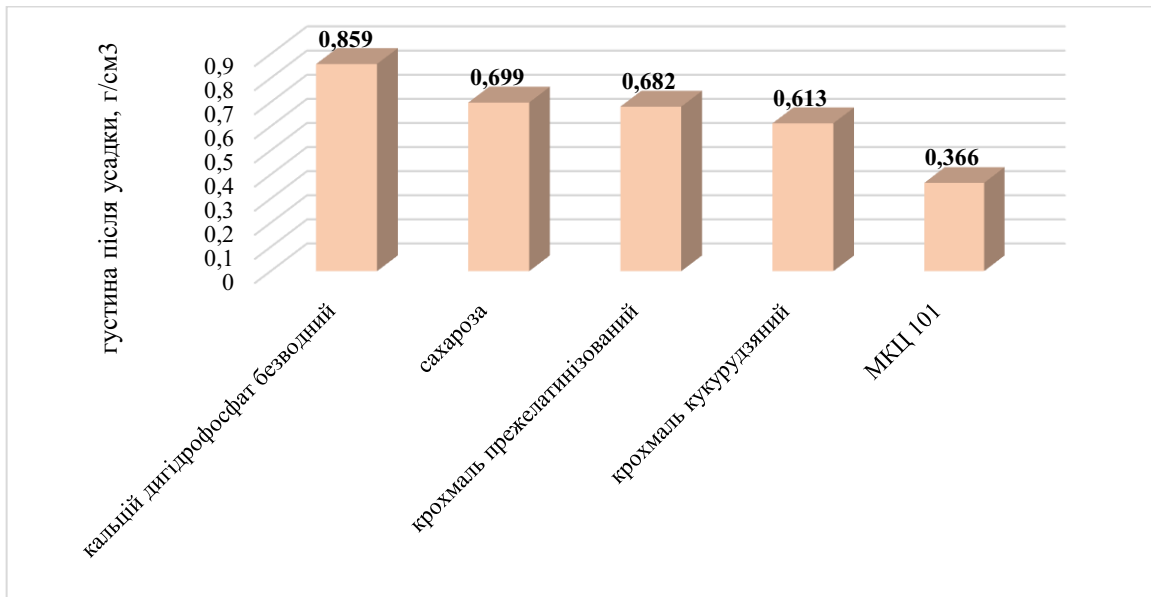


Рисунок 4.6 – Вплив наповнюючих речовин на густина після усадки маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом

Залежність густини після усадки маси для таблетування від природи змащувальних речовин наведено на рисунку 4.7.

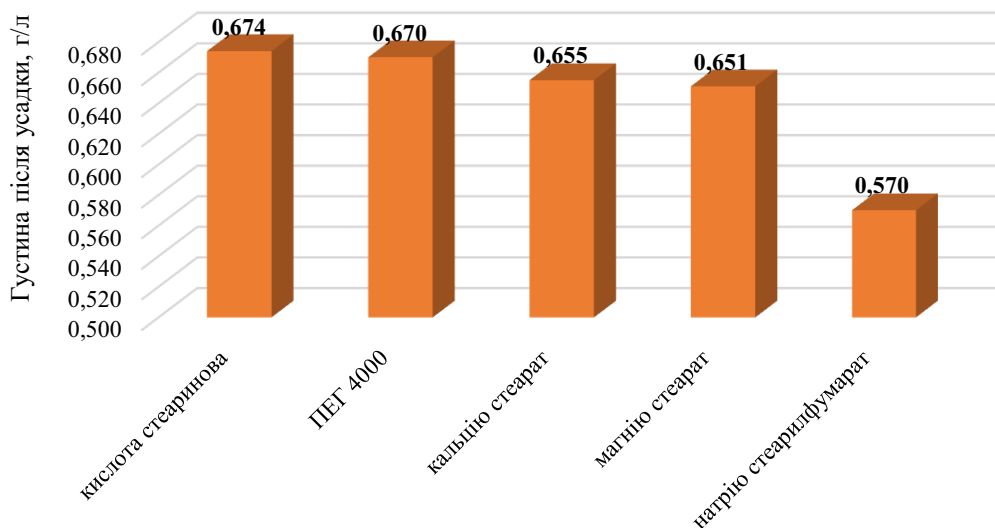


Рисунок 4.7 – Вплив змащувальних речовин на густина після усадки маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом

Виходячи з експериментальних результатів, зроблено висновок, що найбільше на густина після усадки маси для таблетування впливають кислота

стеаринова і ПЕГ 4000, далі за впливом йдуть кальцію та магнію стеарат, натрію стеарилфумарат найменше впливає на даний показник.

Серед зв'язуючих речовин найбільшу густину після усадки маси для таблетування забезпечував повідон К30 (0,676 г/мл). Дещо нижчі показники спостерігалися у серіях, до складу яких входили макрогол 20 (0,664 г/мл) та повідон К17 (0,643 г/мл). Їм поступалися крохмаль прежелатинізований (0,619 г/мл) та гіпромелоза Е5 (0,617 г/мл).

Ряд переваг для фактора D (ковзні речовини) має наступний вигляд: неусілін US-2 (0,670 г/мл) > аероперл 300 (0,658 г/мл) > тальк (0,643 г/мл) > аеросил + тальк (1:1) (0,636 г/мл) > аеросил 200 (0,613 г/мл). Таким чином, найбільшу густину після усадки маси для таблетування забезпечує неусілін US - 2.

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд:  $b_2$  (0,665 г/мл) >  $b_5$  (0,659 г/мл) >  $b_3$  (0,636 г/мл) =  $b_1$  (0,634 г/мл) >  $b_4$  (0,625 г/мл), тобто маса для таблетування, яка вміщувала повідон К17 мала найкращі показники густини після усадки, а з натрію крохмальгліколятом – найгірші.

Ряд переваг для фактора F (стабілізуючі речовини) має такий вигляд:  $f_1$  >  $f_4$  ( $f_5$ ;  $f_3$ ) >  $f_2$ . Найбільший вплив на густину після усадки має натрію гідрокарбонат (0,669 г/мл). Йому поступаються магнію карбонат (0,643 г/мл), кислота молочна (0,643 г/мл) та кислота лимонна безводна (0,642 г/мл). Найменший вплив проявляє кислота малеїнова (0,623 г/мл).

При проведенні дисперсійного аналізу встановлено, що для текучості маси для таблетування значущість факторів розташована в послідовності: A > C > D > B > F > E.

Залежність текучості маси для таблетування від природи наповнювачів наведено на рисунку 4.8.

Виходячи з результатів, зроблено висновок, що найкраще значення текучості забезпечує кальцію дигідрофосфат безводний. Ведення у масу для таблетування сахарози та крохмалю прежелатинізованого дещо погіршується

значення даного показника. Найгірші результати текучості показали серії, які вміщували крохмаль кукурудзяний та МКЦ 101.

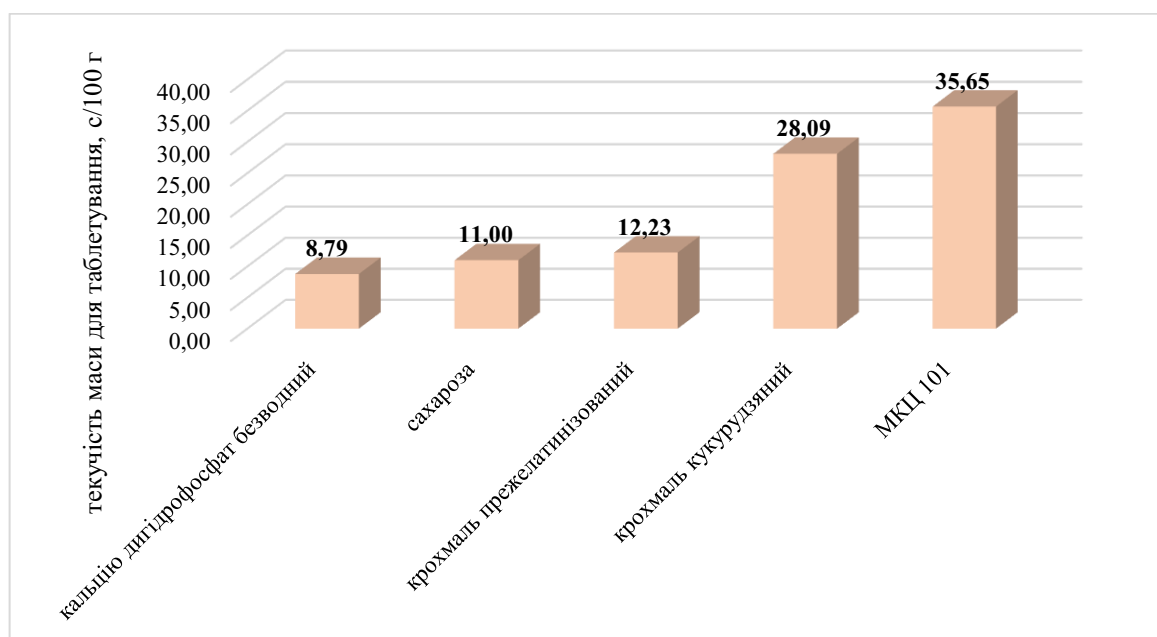


Рисунок 4.8 – Вплив наповнюючих речовин на текучість маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом

Серед зв'язуючих речовин повідон K17 забезпечує найкращі показники текучості маси для таблетування (16,7 с/100 г). Дещо гірші результати спостерігали при додаванні повідон K30 (17,3 с/100 г) та гіпромелози E5 (18,7 с/100 г). Найгірші значення характерні для крохмалю прежелатинізованого (21,0 с/100 г) та макроголу 20 (22,1 с/100 г).

Експериментальні результати підтверджують, що неусілін US-2 приводить до отримання найкращих результатів текучості маси для таблетування (17,4 с/100 г). Тальк забезпечує цей показник на рівні 17,9 с/100 г, аероперл 300 – на рівні 18,0 с/100 г. Їм поступається аеросил + тальк (1:1) (20,5 с/100 г). Найгірші значення текучості спостерігали при введенні аеросилу 200 (22,0 с/100 г).

Ранжований ряд переваг розпушуючих речовин за впливом на текучість маси для таблетування можна представити у вигляді нерівності: крохмаль

картопляний (17,7 с/100 г) > кросповідон XL-10 (18,4 с/100 г) > повідон K17 (18,5 с/100 г) > натрію крохмальгліколят (18,9 с/100 г) > натрію кроскармелоза (22,4 с/100 г).

Серед стабілізуючих речовин найкращі показники текучості забезпечує кислота лимонна безводна (17,5 с/100 г). Інші речовини цієї групи демонструють менший вплив на даний показник: магнію карбонат (17,7 с/100 г), кислота малеїнова (18,5 с/100 г), кислота молочна (20,5 с/100 г) та натрію гідрокарбонат (21,6 с/100 г).

Ранжований ряд переваг змащувальних речовин за впливом на текучість маси для таблетування має наступний вигляд:  $e_3$  (18,5 с/100 г) =  $e_4$  (18,6 с/100 г) =  $e_5$  (18,7 с/100 г) >  $e_2$  (19,3 с/100 г) >  $e_1$  (20,7 с/100 г). Це свідчить про переваги кислоти стеаринової, натрію стеарилфумарату і ПЕГ 4000.

Результати дисперсійного аналізу з визначення кута природного укусу маси для таблетування показали, що вплив факторів можна продемонструвати в наступній послідовності:  $A > B > F > D$ . Фактори С, Е не є значущими.

Ранжований ряд переваг наповнювачів, які впливають на кут природного укусу, має наступний вигляд: кальцій дигідрофосфат безводний (39,30 °) > сахароза (40,00 °) > крохмаль прежелатинізований (41,57 °) > крохмаль кукурудзяний (42,16 °) > МКЦ 101 (43,08 °).

Експериментальні результати підтверджують, що кросповідон XL-10 приводить до отримання найкращих результатів кута природного укусу (40,22 °). Натрію крохмальгліколят забезпечує цей показник на рівні 40,54 °, повідон K17 – на рівні 40,76 °. Їм поступається крохмаль картопляний (41,98 °). Найгірші значення кута природного укусу були у маси для таблетування при додаванні натрію кроскармелози (42,61°).

Ранжований ряд переваг для фактора F (стабілізуючі речовини) має такий вигляд:  $f_4 > f_5 > f_3 > f_2 > f_1$ . Найкращий вплив на кут природного укусу має магнію карбонат (40,06 °). Йому поступаються кислота молочна (41,25 °), кислота лимонна безводна (41,33 °), кислота малеїнова (41,49 °). Найгірший вплив проявляє натрію гідрокарбонат (41,98 °).

Серед ковзних речовин найкращий кут природного укусу забезпечує неусілін US-2 (40,42 °). Гірші результати показують маси для таблетування, до яких додавали аеросил + тальк (1:1) (40,83 °), аероперл 300 (41,37 °) і тальк (41,68 °). Найгірші результати були у маси для таблетування з аеросилом 200 (41,81 °).

Результати статистичної обробки оцінки зовнішнього вигляду таблеток амлодипіну з еналаприлом показали, що на цей показник впливають досліджувані фактори в такій послідовності:  $A > E > F > D = C$ . Група розпушуючих речовин (фактор В) не впливає на зовнішній вигляд таблеток.

Лідером серед наповнювачів за впливом на зовнішній вигляд таблеток була МКЦ 101 (4,7 бала). Меншою мірою впливає кальцій дигідрофосфат безводний (4,5 бали) та сахароза (4,0 бали). Найгірші результати показали таблетки амлодипіну з еналаприлом, які вміщували крохмаль кукурудзяний (3,6 бала) та крохмаль прежелатинозований (3,3 бала).

Залежність типу змащувальних речовин на зовнішній вигляд таблеток відображає нерівність: магнію стеарат (4,5 бали) > натрію стеарилфумарат (4,3 бала) > ПЕГ 4000 (4,1 бала) > кальцію стеарат (3,8 бала) > кислота стеаринова (3,4 бала).

Серед стабілізуючих речовин перевагу отримала кислота лимонна безводна (4,4 бала). За впливом на зовнішній вигляд таблеток їй поступаються кислота малеїнова (4,3 бала), кислота молочна (4,0 бали), натрію гідрокарбонат (3,8 бала), магнію карбонат (3,6 бала).

Ранжований ряд зв'язуючих речовин має наступний вигляд:  $c_3 (c_5) > c_4 > c_2 > c_1$ . Найкращий зовнішній вигляд забезпечує повідон K17 та гіпромелоза E5, на рівні 4,3 бала. Таблетки амлодипіну з еналаприлом, які вміщували повідон K30, поступаються результатом (4,1 бала). Найгірші значення показали таблетки амлодипіну з еналаприлом, які вміщували макрогол 20 (3,8 бала) та крохмаль прежелатинізований (3,6 бала).

Ранжований ряд для ковзних речовин має наступний вигляд:  $d_1 > d_5 > d_3 > d_2 > d_4$ . З результатів видно, що найкращий зовнішній вигляд таблеток

забезпечує аеросил 200 (4,4 бала) та аеросил + тальк (1:1) (4,3 бала). Гірші результати були у серіях, які вміщували тальк (3,9 бала), аероперл 300 (3,8 бала) та неусілін US - 2 (3,7 бала).

За впливом на однорідність маси таблеток досліджувані фактори можна проранжувати таким чином:  $C > A > D > B > F > E$ .

Найкращу однорідність маси таблеток серед зв'язуючих речовин забезпечує макрогол 20 ( $\pm 0,90$  %). При введенні до складу повідону K30 відхилення середньої маси таблеток амлодипіну з еналаприлом збільшується до  $\pm 0,96$  %. При введенні гіпромелози E5 досліджуваний показник становить  $\pm 0,97$  %. За впливом на однорідність маси повідон K17 ( $\pm 1,13$  %) має переваги над крохмалем прежелатинізованим ( $\pm 1,89$  %).

Ранжований ряд переваг для наповнювачів за впливом на однорідність маси таблеток має наступний вигляд: кальцій дигідрофосфат безводний ( $\pm 0,72$  %) > крохмаль кукурудзяний ( $\pm 1,07$  %) > крохмаль прежелатинізований ( $\pm 1,12$  %) > МКЦ 101 ( $\pm 1,14$  %) > сахароза ( $\pm 1,79$  %).

Вплив ковзних речовин на однорідність маси таблеток показує, що при додаванні аеросилу + тальк (1:1) однорідність маси таблеток складає  $\pm 0,73$  %, тальку –  $\pm 1,04$  %. При додаванні аеросилу 200 однорідність маси погіршується і становить  $\pm 1,14$  %, а неусіліну US-2 –  $\pm 1,22$  %. Найгірші показники показали таблетки амлодипіну з еналаприлом, до яких додавали аероперл 300 ( $\pm 1,72$  %).

Ранжовний ряд для розпушувачів виглядає наступним чином:  $b_4 > b_3 > b_1 > b_2 > b_5$ . Найкращі результати отримали серії, які вміщували натрію крохмаль гліколят ( $\pm 0,87$  %). Йому поступають кросповідон XL-10 ( $\pm 1,02$  %) та натрію кроскармелоза ( $\pm 1,04$  %). Найгірші результати отримали таблетки амлодипіну з еналаприлом, які вміщували повідон K17 ( $\pm 1,27$  %) та крохмаль картопляний ( $\pm 1,65$  %).

При дослідженні впливу стабілізуючих речовин спостерігали, що найкращу однорідність маси ( $\pm 0,88$  %) забезпечує кислота лимонна безводна. За вплив на цей показник кислота молочна ( $\pm 0,99$  %) має переваги над

кислотою малеїною ( $\pm 1,15$  %). При додаванні натрію гідрокарбонат ( $\pm 1,38$  %) та магнію карбонату ( $\pm 1,45$  %) отримано найгірші значення.

Вплив змащувальних речовин за показником однорідність маси таблеток відображає нерівність: магнію стеарат ( $\pm 0,97$  %) > натрію стеарилфумарат ( $\pm 1,07$  %) > ПЕГ 4000 ( $\pm 1,16$  %) > кальцію стеарат ( $\pm 1,26$  %) > кислота стеаринова ( $\pm 1,38$  %).

За впливом на стійкість таблеток до роздавлювання досліджувані фактори можна проранжувати таким чином: A > B > F > E. Статично незначущі фактори C та D.

Ранжований ряд стійкості таблеток до роздавлювання має наступний вигляд:  $a_1 > a_2 > a_3 > a_5 > a_4$  (рис. 4.9).

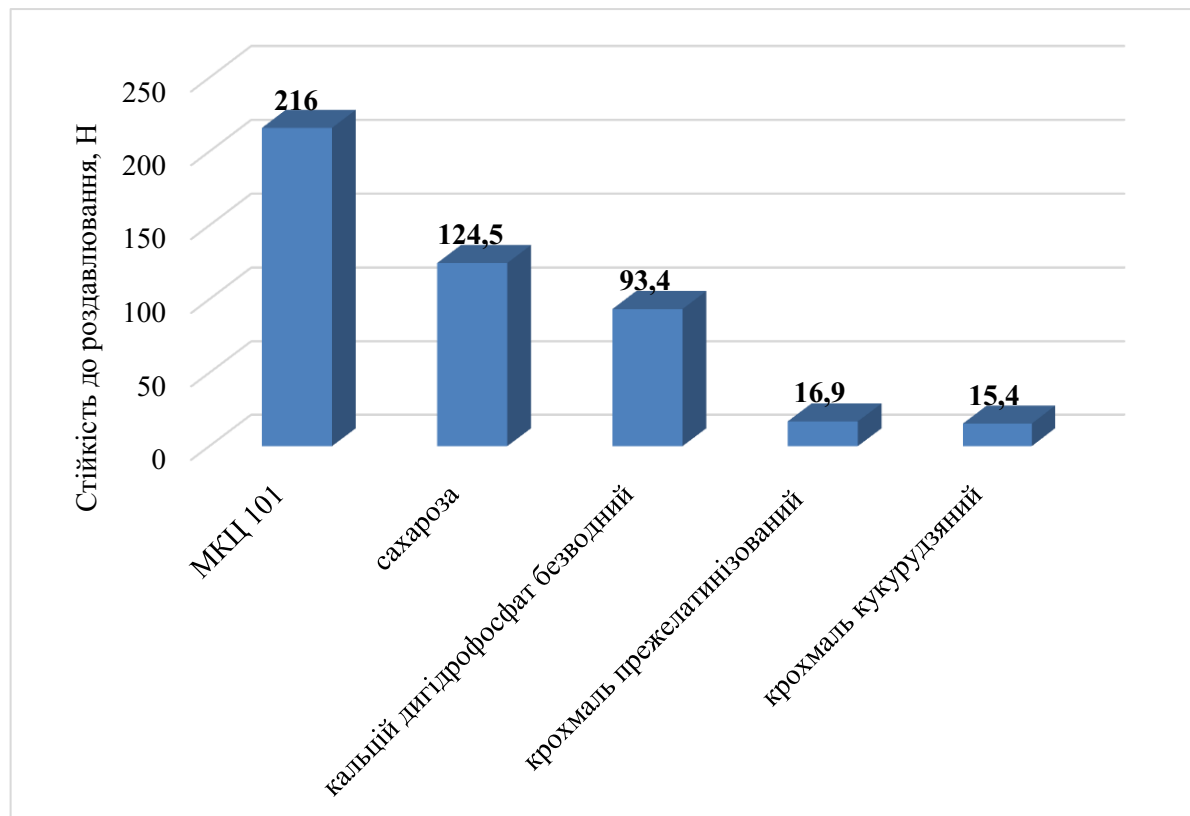


Рисунок 4.9 – Вплив наповнюючих речовин на стійкість таблеток амлодипіну з еналаприлом до роздавлювання

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд:  $b_3 > b_4 > b_1 > b_2 > b_5$ . З результатів видно, що найвищу стійкість до роздавлювання



забезпечує кросповідон XL-10 (103,9 Н) та натрію крохмаль гліколят (102,7 Н). Гірші результати були у серіях, які вміщували натрію кроскармелозу (100,8 Н), повідон К17 (95,2 Н) та крохмаль картопляний (63,6 Н).

Лідером серед стабілізуючих речовин за впливом на стійкість таблеток до роздавлювання був натрію гідрокарбонат (111,6 Н). Меншою мірою впливає кислота малеїнова (98,0 Н) та кислота лимонна безводна (94,3 Н). Нижчі результати показали таблетки амлодипіну з еналаприлом, які вміщували кислоту молочну (83,4 Н) та магнію карбонат (79,0 Н).

Залежність природи змащувальних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання відображає нерівність: натрію стеарилфумарат (113,1 Н) > кальцію стеарат (93,2 Н) > магнію стеарат (90,2 Н) > ПЕГ 4000 (89,2 Н) > кислота стеаринова (80,5 Н).

Вплив досліджуваних ДР на стиранисть таблеток виражає нерівність:  $A > B > E > D > F > C$ .

Найнижчі показники стиранисті таблеток забезпечує додавання у масу для таблетування МКЦ 101 (0,04 %). За впливом на цей показник кальцій дигідрофосфат безводний (0,18 %) має переваги над сахарозою (0,57 %). При введенні до маси для таблетування крохмалю прежелатинозованого (3,54 %) та крохмалю кукурудзяного (3,93 %) отримували найвищу стиранисть таблеток (рис. 4.10).

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має наступний вигляд:  $b_4 > b_1 > b_2 > b_3 > b_5$ . Таким чином, найменшу стиранисть забезпечує натрію крохмаль гліколят (0,79 %), найвищу – крохмаль картопляний (2,91 %). Натрію кроскармелоза забезпечує стиранисть таблеток на рівні 0,91 %, повідон К17 – 1,13 %, кросповідон XL-10 – 2,52 %.

Серед змащувальних речовин кислота стеаринова та натрію стеарилфумарат забезпечує найнижчі показники стиранисті на рівні 1,00 % та 1,01 % відповідно. Дещо вищі результати спостерігали при додаванні до складу таблеток магнію стеарату (1,36 %) та ПЕГ 4000 (1,58 %), найвищі значення – з кальцію стеаратом (3,30 %).

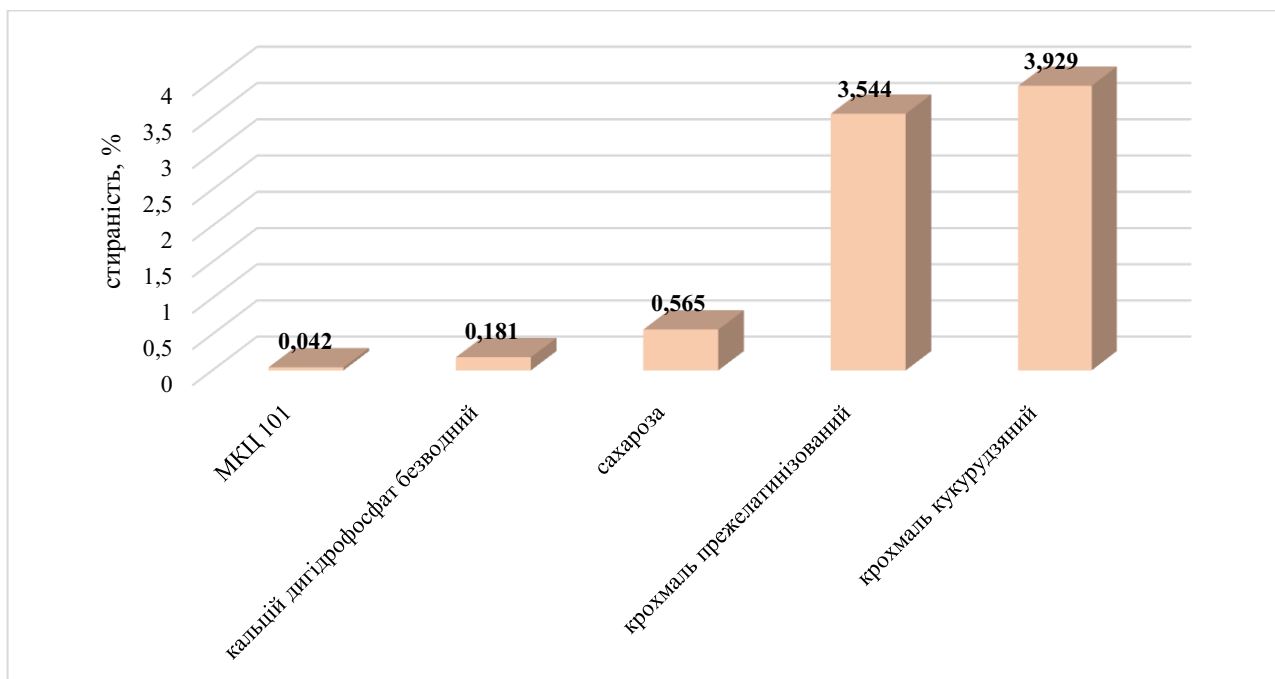


Рисунок 4.10 – Вплив наповнюючих речовин на стираність таблеток амлодипіну з еналаприлом

Вплив ковзних речовин на стираність таблеток відображає нерівність: аеросил + тальк (1:1) (0,55 %) > аероперл 300 (1,25 %) > аеросил 200 (1,85 %) = неусілін US-2 (1,89 %).

Лідером серед стабілізуючих речовин, що впливає на цей показник є кислота лимонна безводна (0,79 %). При введенні кислоти малеїнової (1,17 %) стираність таблеток збільшується. Далі за впливом на цей показник є кислота молочна (1,93 %) та натрію гідрокарбонат (2,12 %). Таблетки амлодипіну з еналаприлом, до яких додавали магнію карбонат, втрачали найбільше в масі при стиранні (2,26 %).

Ранжовний ряд для розпушувачів виглядає наступним чином:  $c_3 > c_5 > c_2 > c_1 > c_4$ . Найкращі результати отримали серії, які вміщували повідон К17 (1,23 %). Йому поступають гіпромелоза Е5 (1,28 %) та макрогол 20 (1,38 %). Найгірші результати отримали таблетки амлодипіну з еналаприлом, які вміщували крохмаль прежелатинізований (1,99 %) та повідон К30 (2,38 %).

Результати статистичної обробки даних розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом показали, що на цей показник впливають досліджувані фактори в такій послідовності:  $A > C > B > F > E > D$ .

На рисунку 4.11 зображено залежність розпадання від природи наповнювачів.

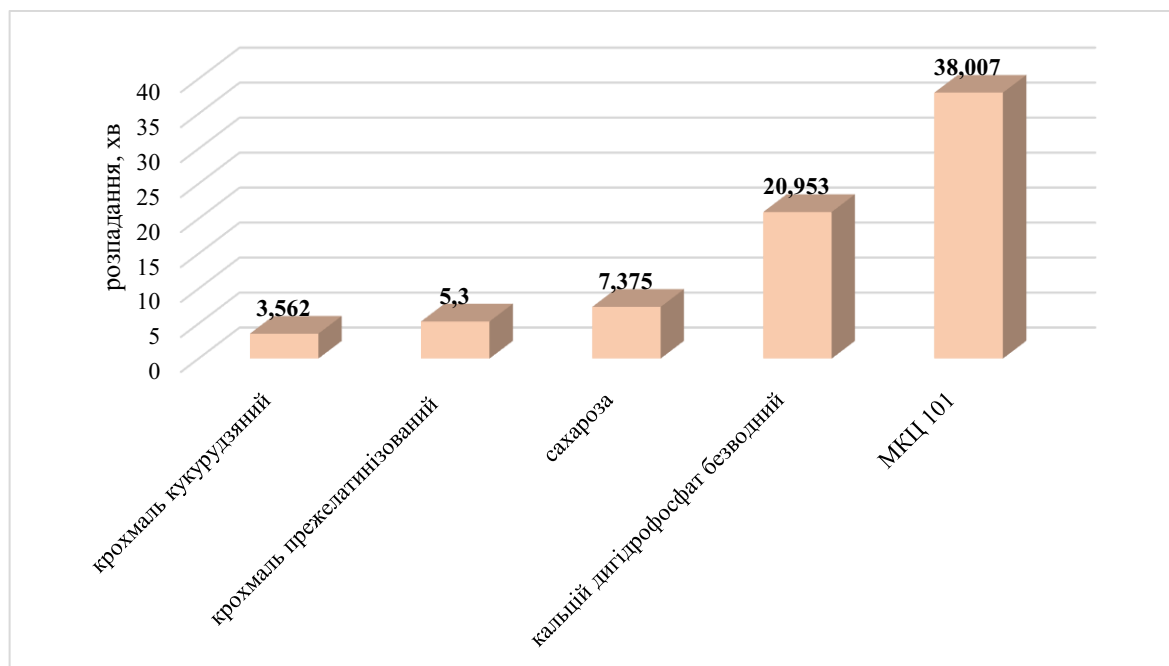


Рисунок 4.11 – Вплив наповнюючих речовин на розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом

Найшвидше розпадання таблеток забезпечує додавання крохмалю кукурудзяного, який має переваги над крохмалем прежелатинізованим та сахарозою. При введенні до складу таблеток кальцій дигідрофосфату безводного та МКЦ 101 час розпадання збільшується і становить 21 та 38 хв відповідно, що не відповідає вимогам ДФУ.

На рисунку 4.12 видно, що найшвидше таблетки розпадаються при додаванні крохмалю прежелатинізованого, найповільніше – повідону К30.

Ранжовний ряд для розпушувачів виглядає наступним чином:  $b_1 > b_3 > b_5 > b_4 > b_2$ . Найкращі результати отримали серії, які вміщували натрій кроскармелозу (8,36 хв). Йому поступається кросповідон XL-10 (10,16 хв).

Таблетки із крохмалем картопляним розпадалися за 15,18 хв, а з натрію крохмаль гліколятом за 15,31 хв. Найгірші результати отримали таблетки амлодипіну з еналаприлом, які вміщували повідон К17 (26,20 хв).

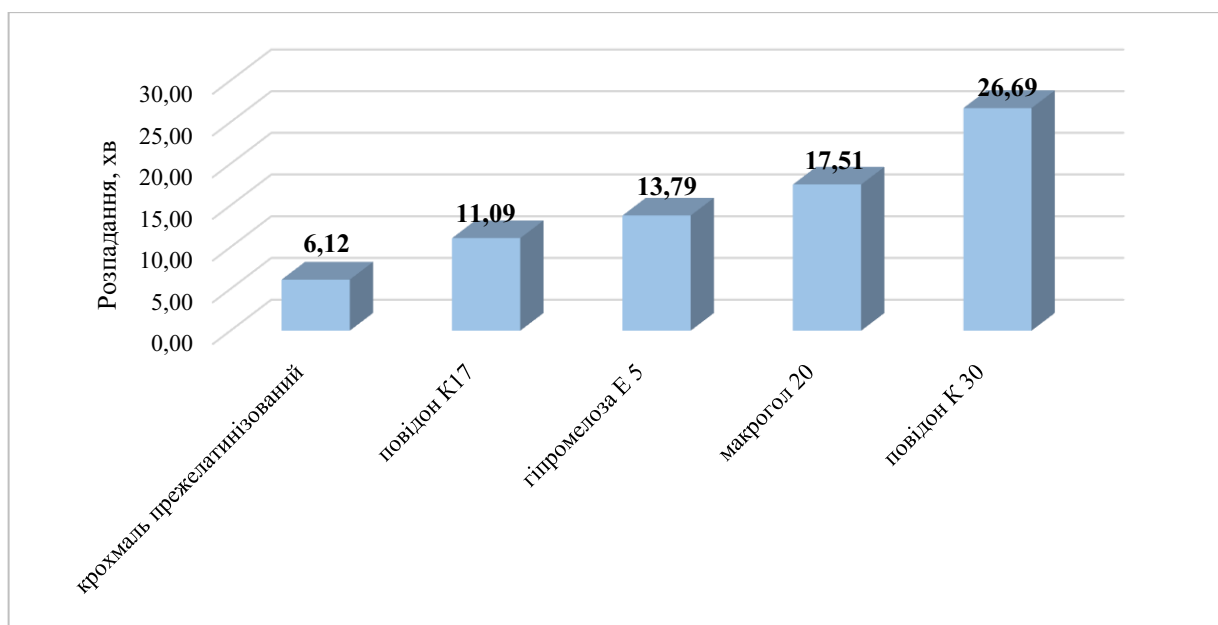


Рисунок 4.12 – Вплив зв'язуючих речовин на час розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом

Для стабілізуючих речовин ранжований ряд має такий вигляд:  $f_1 > f_2 > f_3 > f_4 > f_5$ . Найкращі результати показали таблетки, які вміщували натрію гідрокарбонат (5,44 хв). Непоганий результат отримуємо при застосуванні кислоти малеїнової (13,31 хв), гірші – при введенні кислоти лимонної безводної (16,23 хв) та магнію карбонату (17,26 хв). Найгірші результати були у таблеток амлодипіну з еналаприлом, які вміщували кислоту молочну (22,96 хв).

Серед ковзних речовин переваги за впливом на розпадання описується наступною нерівністю: тальк (11,89 хв) > аероперл 300 (12,99 хв) > аеросил + тальк (1:1) (13,44 хв) > аеросил 200 (17,06 хв) > неусілін US-2 (19,82 хв).

При дослідженні впливу змащуючих речовин спостерігали, що найшвидше розпадаються таблетки (10,32 хв), які містять ПЕГ 4000, що має переваги над магній стеаратом (11,76 хв) та кальцію стеаратом (13,68 хв). При

додаванні натрію стеарилфумарату (18,10 хв) та кислоти стеаринової (21,34 хв) час розпадання таблеток подовжується.

Для подальших досліджень з вибору оптимального складу таблеток амлодипіну з еналаприлом з кожної групи допоміжних речовин відбирали лідерів за всіма показниками. Вибір кращих поєднань ДР при отриманні таблеток проводили, використовуючи узагальнений показник якості – функцію бажаності. Для цього первинні результати десятих відгуків переводили в безрозмірні значення за допомогою функції бажаності (рис. 4.13).

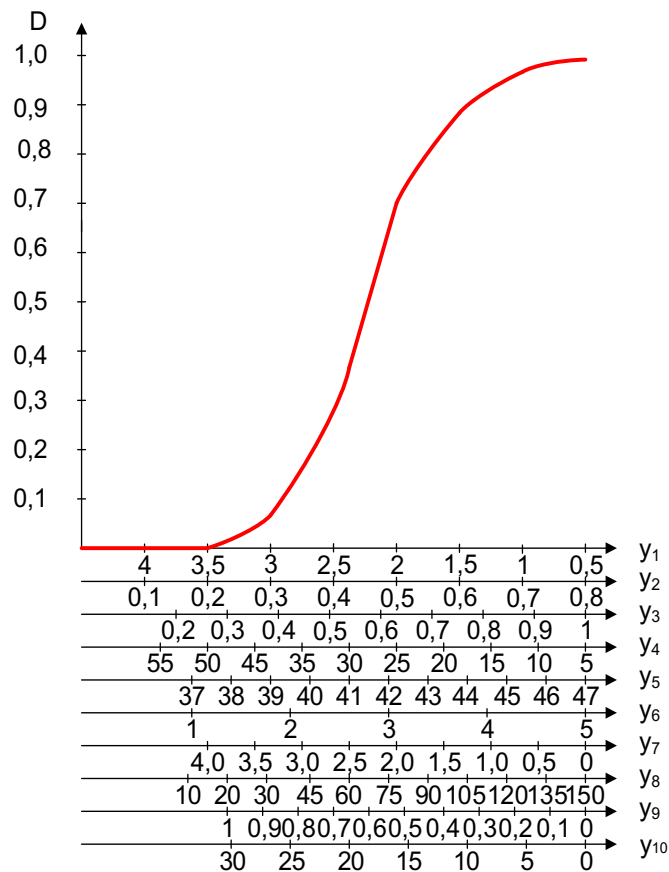


Рисунок 4.13 – Графік функції бажаності для  $u_1 - u_{10}$

Статистична обробка отриманих за функцією бажаності зведених результатів показує, що найбільший вплив на досліджуваний показник проявляють фактори у наступній послідовності:  $A > E > D > F > C > B$ . Серед наповнювачів найкращі показники забезпечує кальцій дигідрофосфат безводний ( $a_3$ ). Однозначним лідером серед змащувальних речовин виступає

натрію стеарилфумарат ( $e_4$ ). В групі ковзних речовин перевагу отримали аеросил + тальк (1:1) ( $d_5$ ). Серед стабілізуючих речовин переважає кислота лимонна безводна ( $f_3$ ). З вибраних зв'язуючих речовин найбільший вплив на таблетки амлодипіну з еналаприлом мав повідон K17 ( $c_3$ ). Аналізуючи дослідження щодо застосування даних розпушувачів, перевагу віддано натрій кроскармелозі ( $b_1$ ) [169, 170].

### 4.3 Штучні нейронні мережі

#### *Принципи штучних нейронних мереж*

У прикладних галузях науки часто виникає проблема апроксимації експериментальних даних. Для якісного розв'язання цієї проблеми великі перспективи мають прямі нейронні мережі (багатошаровий персептрон), які часто називають універсальними апроксиматорами. Математично доведено, що при досить великій кількості нейронів у прихованому шарі нейронна мережа прямого зв'язку здатна апроксимувати будь-яку векторну нелінійну функцію з обмеженою кількістю точок розриву із заданою точністю. Мінімальна необхідна кількість нейронів у прихованому шарі визначається евристично на основі допустимої похибки апроксимації.

Здатність нейронної мережі до якісної апроксимації складних залежностей досягається шляхом сегментації вхідного простору на підпростори шляхом дії нелінійних функцій активації нейронів і подальшої інтерполяції даних нейронів на кожному сегменті. Аналіз роботи нейронної мережі доводить, що в одних випадках вхідних сигналів одні нейрони працюють, а інші пасивні, проте інші нейрони вже працюють на інші вхідні сигнали.

#### *Дизайн прямої нейронної мережі*

Дизайн штучної нейронної мережі було здійснено з використанням комерційно доступного програмного продукту Matlab Neural Network Toolbox через наступні п'ять основних кроків: 1 – збір набору даних навчання, 2 –

обробка даних, 3 – вибір архітектури мережі, 4 – мережа навчання, 5 - оцінка якості навчання.

Навчальний набір даних був результатом 25 експериментів для різнорівневих комбінацій 6 факторів – А, В, С, D, Е, F. Кожен із цих факторів мав 5 рівнів зі значеннями 1, 2, 3, 4, 5. У результаті кожного дослідження було визначено 10 ФТП таблеток у<sub>1</sub> ... у<sub>10</sub>. Отже, набір даних для навчання мережі включає вхідний масив розміром  $6 \times 25 = 150$  і вихідний масив розміром  $10 \times 25 = 250$ . Такий набір даних невеликий. Однак він є репрезентативним, оскільки був отриманий на основі математичної теорії планування експерименту. Як відомо, репрезентативність навчального набору даних принципово необхідна для успішного синтезу нейронної мережі.

Архітектура нейронної мережі включає кількість входів і виходів мережі, кількість нейронів у прихованому та вихідному шарах і тип їхньої функції активації. Входами в мережу є 6 факторів, тому вона матиме 6 входів. Вихідними значеннями мережі є 10 ФТП таблеток, тому вона матиме 10 виходів. Відповідно, у вихідному шарі буде 10 нейронів. На сьогодні не існує теоретично обґрунтованого методу вибору кількості нейронів у прихованому шарі мережі S1. Деякі практичні рекомендації відомі, але вони досить неточні. Загалом, вибір S1 повинен задовольняти 2 умови. По-перше, S1 має бути достатньо малим, щоб уникнути явища надмірного навчання, коли мережа запам'ятовує навчальні дані, але не узагальнює їх. По-друге, S1 має бути достатньо великим, щоб мережа могла апроксимувати складну функціональну залежність.

З урахуванням заданих умов кількість нейронів у прихованому шарі S1=11 було емпірично підібрано з функцією активації типу гіперболічного тангенса («tansig»). Нейрони вихідного шару зазвичай мають лінійну функцію активації. Однак ми застосували функцію активації «tansig», оскільки в цьому випадку мережа мала вищу точність. Схема синтезованої прямої нейронної мережі з архітектурою типу 6-11-10 наведена на рисунку 4.14.

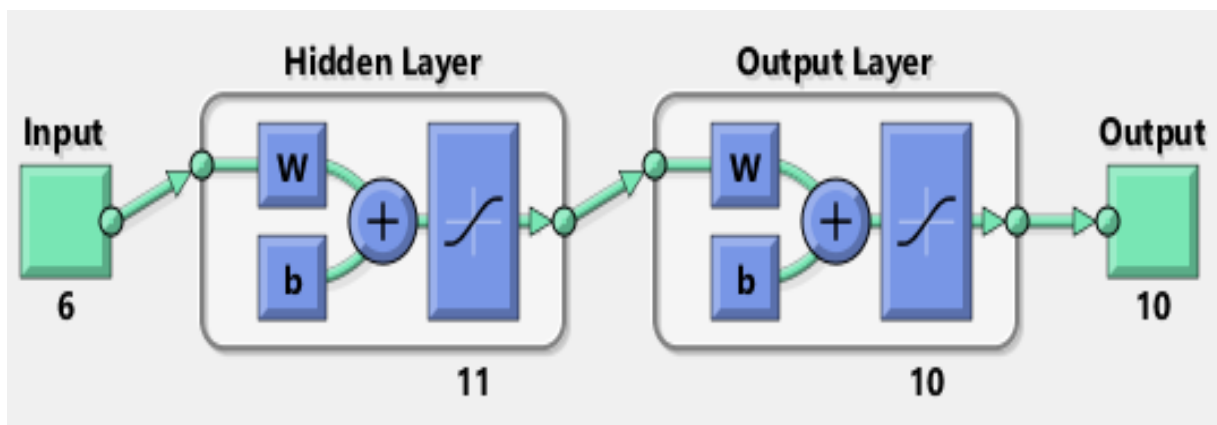


Рисунок 4.14 – Схема синтезованої нейронної мережі

Якість навчання розробленої нейронної мережі оцінювали за допомогою регресійного аналізу. Результати показані на рисунку 4.15, де по осі абсцис графіків відкладені експериментальні значення показників таблеток, а по осі ординат – оцінки цих показників, які формує нейромережа. Ці графіки показують, що якість навчання мережі не є ідеальною, коли досягається коефіцієнт регресії  $R=1$ . Проте отримані результати навчання можна кваліфікувати як досить непогані.

Для перевірки відсутності перенавчання нейронної мережі були синтезовані варіанти мереж з  $S_1=8$  і  $S_1=5$ . Дослідження показало, що зменшення  $S_1$  погіршує якість навчання мережі. Це ознака відсутності надмірного навчання в нейронній мережі з  $S_1=11$ .

За допомогою синтезованої нейронної мережі отримано оцінки показників таблеток для всіх можливих комбінацій 5 рівнів 6 факторів за кількістю  $5^6 = 15625$ . З отриманих даних обрано варіанти поєднання досліджуваних допоміжних речовин, які забезпечують знаходження всіх 10 ФТП у встановлених межах.

Шляхом порівняльного аналізу було підтверджено, що отримані статистичними методами ФТП таблеток входять до 10 найкращих результатів (табл. 4.9), які були визначені синтезованою нейронною мережею прямого поширення.



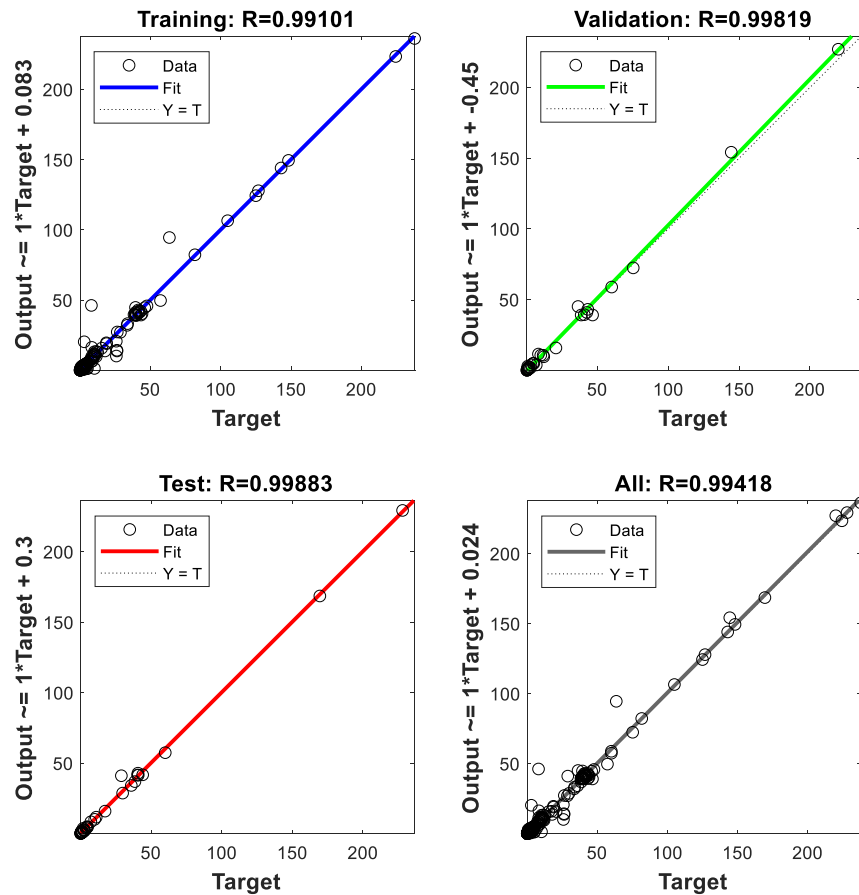


Рисунок 4.15 – Регресійна оцінка якості навчання нейронної мережі з  $S1 = 11$

Таблиця 4.9 – 10 найкращих комбінацій та відповідних фармако-технологічних показників таблеток, визначених за допомогою штучної нейронної мережі

Склад	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$	$y_7$	$y_8$	$y_9$	$y_{10}$
$a_2b_1c_3d_5e_4f_3$	0,6231	0,7027	0,7854	8,1976	40,9032	4,7546	0,9079	215,3673	0,0689	1,1836
$a_2b_1c_1d_3e_4f_1$	0,5992	0,7145	0,7942	8,2304	38,7178	4,0668	1,1343	208,9395	0,0436	1,3524
$a_2b_1c_1d_4e_4f_1$	0,6164	0,6072	0,8266	8,8173	37,1463	3,9409	1,2119	176,8341	0,0332	2,4224
$a_2b_1c_2d_3e_4f_1$	0,6085	0,6980	0,7948	8,2771	43,4693	4,3995	1,2394	218,2921	0,0505	2,1201
$a_2b_1c_4d_1e_5f_2$	0,7954	0,7412	0,7512	7,6007	40,8676	4,7813	0,6644	236,1660	0,0674	2,0053
$a_2b_2c_4d_1e_5f_2$	0,7917	0,6909	0,7545	7,8050	39,6801	4,5692	0,6215	224,3214	0,0596	2,4497
$a_2b_3c_2d_2e_5f_2$	0,6685	0,7295	0,8038	8,5070	37,6365	4,9435	0,7308	193,9313	0,0669	2,8729
$a_1b_1c_1d_2e_4f_1$	0,6021	0,6917	0,8049	8,3470	41,9503	4,1000	0,9881	212,3585	0,0699	2,5884
$a_1b_2c_2d_1e_5f_2$	0,6679	0,7069	0,7687	7,8222	38,3734	4,9176	0,6228	229,7394	0,0512	1,9746
$a_1b_3c_1d_1e_5f_2$	0,8319	0,7510	0,7294	8,1947	37,2146	5,1709	0,6183	218,0585	0,0573	2,4652

Серед 10 найкращих комбінацій з оптимальними ФТП, які показала штучна нейронна мережа, склад  $a_2b_1c_3d_5e_4f_3$  збігається з результатами попередніх досліджень із застосуванням статистичних методів дисперсійного аналізу та функції бажаності. Отримані дані підтверджують, що для підбору якісного складу препарату статистичну обробку експериментальних результатів можна проаналізувати за допомогою статистичних методів аналізу дисперсії та функції бажаності або як альтернативу з використанням штучних нейронних мереж [171].

#### 4.4 Дослідження впливу кількісних характеристик ДР на основні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом

Для дослідження кількісних характеристик відібрані ДР, які показали кращі результати, виділили у 7 факторів, які вивчали на нижньому (-) і верхньому (+) рівнях відповідно до їх вмісту в розрахунку на одну таблетку в грамах (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Кількісні фактори та їх рівні, що вивчали при розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом

Фактор	Рівень фактору		
	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»
$x_1$ – кількість кальцію дигідрофосфату безводного, мг	0,14	0,15	0,16
$x_2$ – кількість натрію кроскармелози, мг	0,006	0,008	0,010
$x_3$ – кількість повідону K17, мг	0,004	0,005	0,006
$x_4$ – кількість аеросилу, мг	0,001	0,0015	0,002
$x_5$ – кількість тальку, мг	0,001	0,0015	0,002
$x_6$ – кількість натрію стеарилфумарату, мг	0,001	0,0015	0,002
$x_7$ – кількість кислоти лимонної безводної, мг	0,004	0,005	0,006

План експерименту для вивчення семи факторів складено методом випадкового балансу (табл. 4.11). Здійснено 10 серій дослідів, що відрізнялись

кількісним співвідношенням ДР. Діючі речовини додавали у всі серії в однакових кількостях, кількість сахарози додавали до одержання середньої маси 0,2 г в розрахунку на 1 таблетку. Отримані таблетки амлодипіну з еналаприлом аналізували згідно з вимогами ДФУ [159]. Результати дослідження наведено у таблиці 4.11.

Таблиця 4.11 – План експерименту та результати дослідження при розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом

Серія	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>	x <sub>6</sub>	x <sub>7</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>	y <sub>7</sub>	y <sub>8</sub>	y <sub>9</sub>	y <sub>10</sub>
1	-	-	-	+	+	+	-	2,03	0,720	0,787	9,3	40,4	4,5	1,48	157	0,043	10,8
2	-	+	-	+	-	+	-	2,62	0,704	0,790	9,6	42,6	4,5	2,05	125	0,003	8,6
3	+	-	-	-	-	-	+	2,81	0,643	0,693	9,2	39,3	4,0	0,86	104	0,006	6,3
4	+	+	-	-	+	-	+	2,61	0,659	0,807	8,8	40,2	5,0	1,17	103	0,126	6,2
5	-	-	+	+	-	-	+	1,73	0,721	0,831	8,6	41,0	4,0	1,15	135	0,009	5,2
6	-	+	+	-	+	+	-	2,65	0,658	0,750	9,1	37,9	5,0	1,26	119	0,011	7,3
7	+	-	+	+	+	-	-	2,30	0,692	0,764	9,5	40,6	4,5	0,73	123	0,004	6,0
8	+	+	+	-	-	+	+	1,30	0,646	0,778	11,1	42,0	5,0	1,49	60	0,100	5,5
9	0	0	0	0	0	0	0	2,16	0,666	0,788	10,4	42,0	5,0	1,42	126	0,009	7,8
10	0	0	0	0	0	0	0	2,16	0,711	0,807	10,3	42,3	5,0	1,51	123	0,028	8,0

Примітка. y<sub>1</sub> – втрата в масі при висушуванні грануляту, %; y<sub>2</sub> – насипна густина маси для таблетування, г/мл; y<sub>3</sub> – густина після усадки маси для таблетування, г/мл; y<sub>4</sub> – текучість маси для таблетування, с/100 г; y<sub>5</sub> – кут природного укусу маси для таблетування, °; y<sub>6</sub> – зовнішній вигляд таблеток, бали; y<sub>7</sub> – однорідність маси таблеток, %; y<sub>8</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y<sub>9</sub> – стираність таблеток, %; y<sub>10</sub> – розпадання таблеток, хв.

Визначення значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Значущість виділених ефектів перевіряли за допомогою критерію Стьюдента.

Вплив кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні грануляту (y<sub>1</sub>) наведено на рисунку 4.16. Як видно з рисунка суттєвий вплив на втрату в масі при висушуванні грануляту амлодипіну з еналаприлом має фактор x<sub>3</sub>. Зі збільшенням кількості повідону K17 (x<sub>3</sub>) втрата в масі при висушуванні зменшується.

Для інших факторів статистична значущість в межах вивчених інтервалів не підтвердилась. На основі положень медіан діаграми розсіювання судимо про

вплив кожного фактора. Так, зі збільшенням кількостей кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_1$ ), натрію кроскармелози ( $x_2$ ), тальку ( $x_5$ ) втрата в масі при висушуванні збільшувалася. Зі збільшенням кількості аеросилу ( $x_4$ ) досліджуваний показник знижувався. Також зміна кількостей натрію стеарилфумарату ( $x_6$ ) та кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ) у більшу сторону призводить до зменшення втрати в масі при висушуванні.

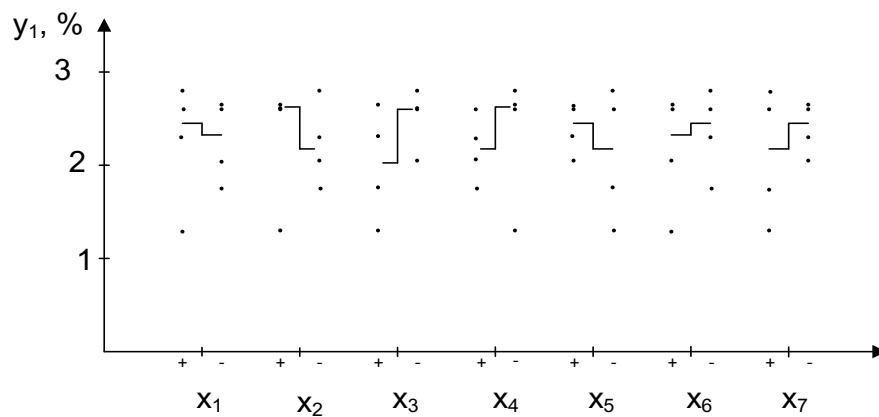


Рисунок 4.16 – Вплив кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні грануляту амлодипіну з еналаприлом

Вплив кількісних факторів на насипну густину маси для таблетування ( $y_2$ ) наведено на рисунку 4.17.

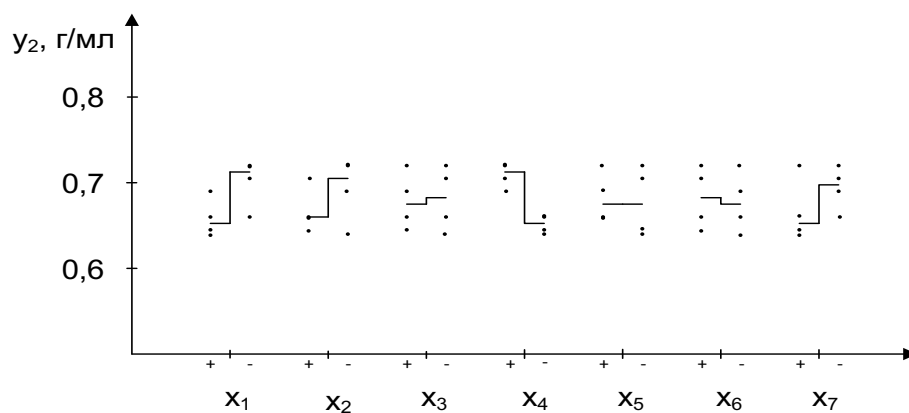


Рисунок 4.17 – Вплив кількісних факторів на насипну густину маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом

Результати статистичної обробки даних дослідження насипної густини маси для таблетування показали статистичну значущість факторів  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_4$ ,  $x_7$ , що доводить їх суттєвий вплив на досліджуваний процес.

Зі зменшенням кількостей кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_1$ ), натрію кроскармелози ( $x_2$ ), кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ) та зі збільшенням кількості аеросилу ( $x_4$ ) досліджуваний показник збільшується.

На основі положень медіан діаграми розсіювання робимо висновок про вплив інших факторів. Так, насипна густина маси для таблетування збільшується при зменшенні кількості повідону K17 ( $x_3$ ) та при збільшенні кількості натрію стеарилфумарату ( $x_6$ ). Зміна кількості тальку ( $x_5$ ) не впливає на досліджуваний показник.

Аналогічний вплив досліджуваних факторів спостерігався для насипної густини після усадки ( $y_3$ ).

За результатами дослідження текучості маси для таблетування ( $y_4$ ) відмітили, що всі вивчені кількості допоміжних речовин не мають суттєвого впливу на цей показник.

Вплив кількісних факторів на кут природного укосу маси для таблетування ( $y_5$ ) наведено на рисунку 4.18.

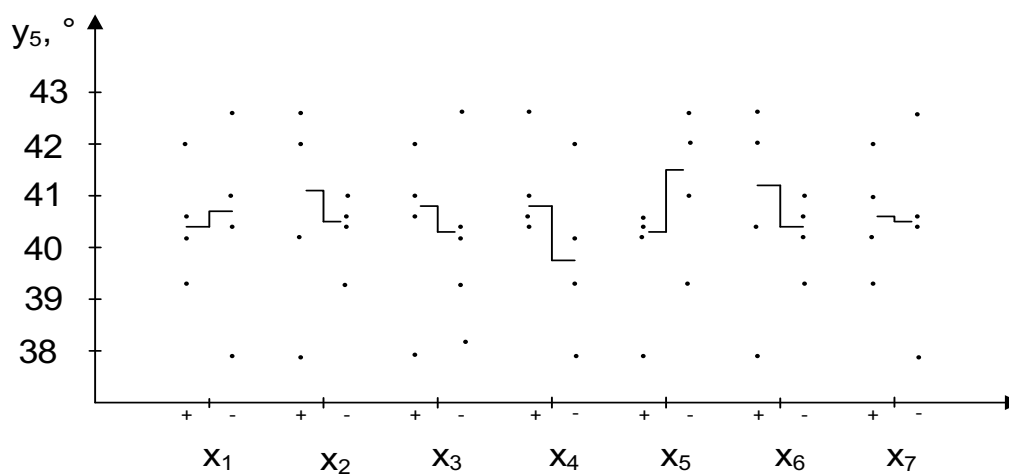


Рисунок 4.18 – Вплив кількісних факторів на кут природного укосу маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом

Найсуттєвіше на кут природного укосу маси для таблетування впливають фактори  $x_4$ ,  $x_5$  та  $x_6$ . Зі зменшенням кількостей аеросилу ( $x_4$ ), натрію стеарилфумарату ( $x_6$ ) та зі збільшення кількості тальку ( $x_5$ ) кут укосу маси для таблетування покращується.

Всі інші показники не мали значущого впливу на кут укосу маси для таблетування амлодипіну з еналаприлом. За положенням медіан на діаграмі розсіювання можна встановити, що зі збільшенням кількостей кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_1$ ) даний показник буде покращуватися, а зі збільшенням кількостей натрію кроскармелози ( $x_2$ ), повідону K17 ( $x_3$ ) та кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ) – погіршуватися.

Всі таблетки амлодипіну з еналаприлом пресувалися добре, за зовнішнім виглядом ( $y_6$ ) були цілі та блискучі, деякі серії характеризувалися мармуровою поверхнею, що не залежало від досліджуваних кількостей допоміжних речовин.

Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток ( $y_7$ ) наведено на рисунку 4.19.

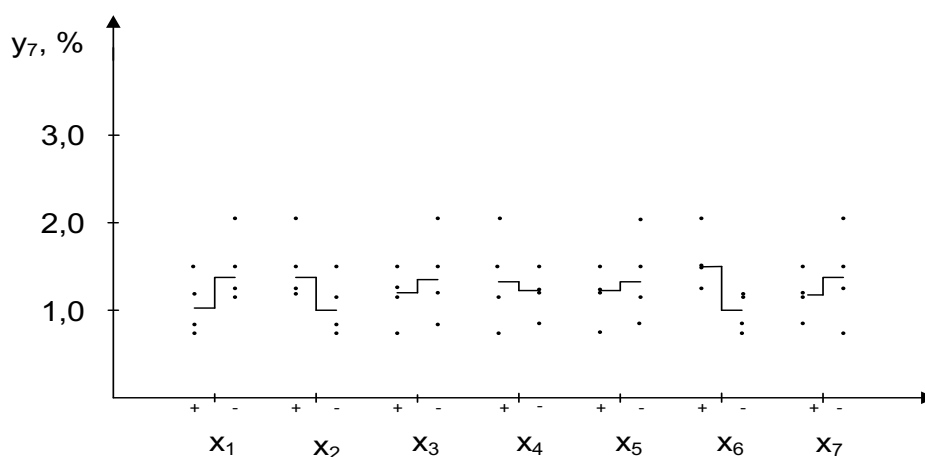


Рисунок 4.19 – Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток амлодипіну з еналаприлом

Дані рисунка підтверджують, що при зменшенні кількості натрію кроскармелози ( $x_2$ ) та натрію стеарилфумарату ( $x_6$ ) однорідність маси таблеток покращиться.

Фактори  $x_1, x_3, x_4, x_5, x_7$  в межах вивчених інтервалів не суттєво впливають на однорідність маси таблеток. На основі положень медіан діаграми розсіювання розглянемо вплив кожного фактора. Для покращення однорідності маси таблеток потрібно збільшувати кількості кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_1$ ), повідону К17 ( $x_3$ ), тальку ( $x_5$ ) та кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ), зменшити кількість аеросилу ( $x_4$ ).

Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання ( $y_8$ ) наведено на рис. 4.2.

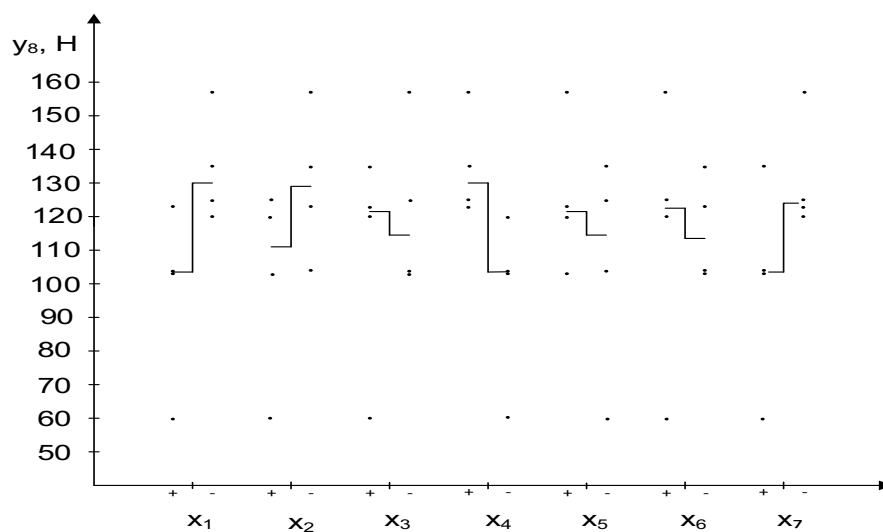


Рисунок 4.20 – Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток амлодипіну з еналаприлом до роздавлювання

Результати статистичної обробки даних дослідження показали статистичну значущість факторів  $x_1, x_2, x_4$  та  $x_7$ , що доводить їх суттєвий вплив на досліджуваний показник. Зменшення кількостей кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_1$ ), натрію кроскармелози ( $x_2$ ) та кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ) в складі таблеток збільшує їх стійкість до роздавлювання. Зі зменшенням кількості аеросилу ( $x_4$ ) в таблетках амлодипіну з еналаприлом зменшується їх міцність.

Для інших факторів, статистична значущість яких в межах вивчених інтервалів не підтвердилась, на основі положень медіан діаграми розсіювання

судимо про вплив кожного фактора. Так, збільшення кількостей повідону К17 ( $x_3$ ), тальку ( $x_5$ ) та натрію стеарилфумарату ( $x_6$ ) в складі таблеток веде до збільшення їх стійкості до роздавлювання.

Вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток ( $y_9$ ) наведено на рисунку 4.21.

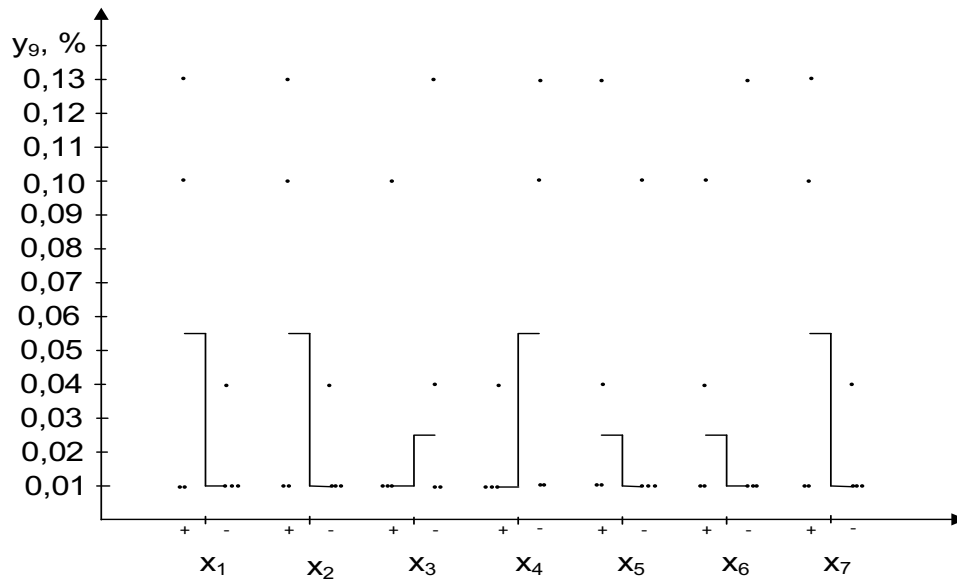


Рисунок 4.21 – Вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток амлодипіну з еналаприлом

Отримані експериментальні значення показують суттєвий вплив факторів  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_4$ ,  $x_7$  на стиранисть таблеток. Зменшення кількостей кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_1$ ), натрію кроскармелози ( $x_2$ ) та кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ) в складі таблеток забезпечує нижчі результати стиранисті. Зі зменшенням кількості аеросилу ( $x_4$ ) в таблетках амлодипіну з еналаприлом стиранисть таблеток збільшується.

Фактори  $x_3$ ,  $x_5$  та  $x_6$  статистично незначущі, однак з діаграми розсіювання видно, що при збільшенні кількості повідону К17 ( $x_3$ ) зменшується стиранисть таблеток, а при збільшенні кількостей тальку ( $x_5$ ) та натрію стеарилфумарату ( $x_6$ ) – підвищується.



Вплив кількісних факторів на розпадання таблеток ( $y_{10}$ ) наведено на рисунку 4.22.

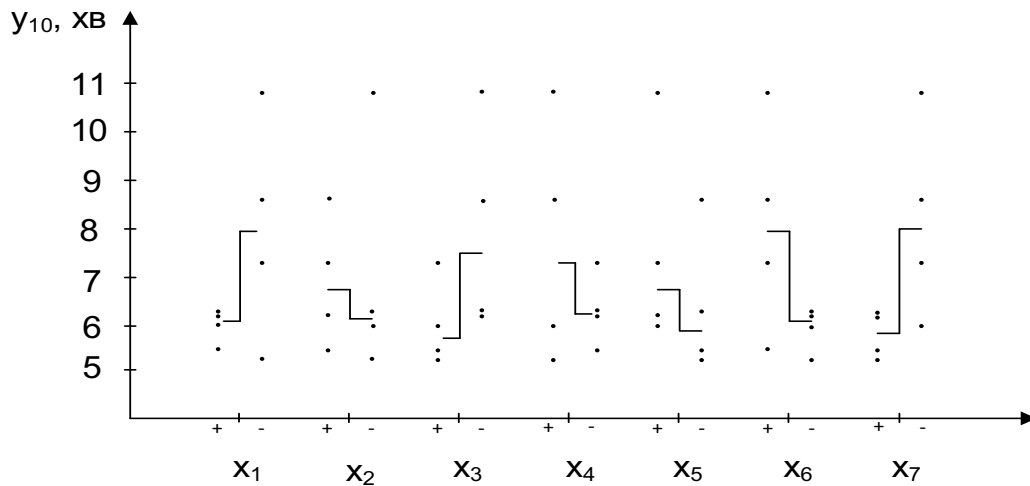


Рисунок 4.22 – Вплив кількісних факторів на розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом

Проаналізувавши діаграму розсіювання кількісних факторів за впливом на розпадання, можна зробити висновок, що найбільш значущими показниками є фактори  $x_1$ ,  $x_3$ ,  $x_6$  та  $x_7$ .

З положень медіан діаграми розсіювання судимо, що при збільшенні кількостей кальцію дигідрофосфату безводного ( $x_1$ ), повідону K17 ( $x_3$ ), кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ) та зменшенні кількості натрію стеарилфумарату ( $x_6$ ) час розпадання таблеток скорочується.

Інші показники є статистично незначущими. Однак з діаграми видно, що при збільшенні кількостей натрію кроскармелози ( $x_2$ ), аеросилу ( $x_4$ ) та тальку ( $x_5$ ) час розпадання таблеток подовжується.

Отже, методом випадкового балансу встановлено вплив кількостей досліджуваних ДР на основні ФТП порошкових сумішей і таблеток амлодипіну з еналаприлом, а також виділили значущі фактори. Зведені результати кількісних факторів для досягнення кращих показників якості таблеток амлодипіну з еналаприлом подано у вигляді таблиці 4.12.

Таблиця 4.12 – Зведені результати дослідження кількостей ДР при розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом

	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>
Y <sub>1</sub>	-	-	+*	+	-	+	+
Y <sub>2</sub>	_*	_*	-	+*	0	+	_*
Y <sub>3</sub>	-	+	-	+	-	-	+
Y <sub>4</sub>	-	-	-	-	+	-	+
Y <sub>5</sub>	-	+	+	+*	_*	+*	+
Y <sub>6</sub>	+	+*	+	-	+*	+*	0
Y <sub>7</sub>	+	_*	+	-	+	_*	+
Y <sub>8</sub>	_*	_*	+	+*	+	+	_*
Y <sub>9</sub>	_*	_*	+	+*	-	-	_*
Y <sub>10</sub>	+*	-	+*	-	-	_*	+*
Загальне	-	-	+	+	0	0	-
Примітка. * – значущий фактор.							

Дослідження кількостей кальцію дигідрофосфату безводного (x<sub>1</sub>) показало незначний вплив на ФТП таблеток: при вивченні даного показника на нижньому рівні збільшувалася міцність таблеток (стираність та стійкість до роздавлювання), але і збільшувався час розпадання. Фактор x<sub>2</sub> (натрій кроскармелоза) має визначальний вплив на такі досліджувані показники: насипна густина, зовнішній вигляд, однорідність маси та стійкість таблеток до роздавлювання. Оскільки більшість значущих відгуків для фактора x<sub>2</sub> були на нижньому рівні, тому кількість натрію кроскармелози доцільно детальніше вивчити в інтервалі від 5 мг до 7 мг.

Проведені експериментальні дослідження доводять доцільність подальшого вивчення кількості повідону K17 (x<sub>3</sub>), причому кращі фармако-технологічні показники має для таблетування і таблеток амлодипіну з еналаприлом отримували при використанні 6 мг цієї речовини (x<sub>3</sub> на верхньому досліджуваному рівні).

Вплив кількостей аеросилу (x<sub>4</sub>), тальку (x<sub>5</sub>) та натрій стеарилфумарату (x<sub>6</sub>) не мали суттєвого впливу на всі вивчені фармако-технологічні показники.

Кількість кислоти лимонної безводної ( $x_7$ ) була значущою для 4 факторів. Деякі ФТП таблеток мали добрі показники на вищому рівні, а деякі – на нижчому. В наступний план експерименту відібрано 4,5 мг кислоти лимонної безводної в розрахунку на 1 таблетку.

Отже, в результаті проведених досліджень методом випадкового балансу було визначено кількості досліджуваних ДР на всі показники якості.

Для детального вивчення впливу кількостей ДР обрано кількості натрію кроскармелози, повідону К17 і кислоти лимонної безводної [172].

#### 4.5 Оптимізація складу таблеток амлодипіну з еналаприлом

На завершальному етапі досліджень необхідно встановити оптимальне співвідношення між ДР. Для детального вивчення впливу кількостей ДР було відібрано натрій кроскармелозу, повідон К17 і кислоту лимонну безводну. Перелік кількісних факторів, кожен з яких вивчали на п'яти рівнях, наведено в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13 – Фактори та їх рівні, що вивчалися при оптимізації складу таблеток амлодипіну з еналаприлом

Фактор	Нижня зіркова точка «- $\alpha$ »	Нижній рівень «-1»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+1»	Верхня зіркова точка «+ $\alpha$ »
$x_1$ – кількість натрію кроскармелози, мг	4,318	5	6	7	7,682
$x_2$ – кількість повідону К17, мг	4,318	5	6	7	7,682
$x_3$ – кількість кислоти лимонної безводної, мг	3,659	4	4,5	5	5,341

Для вивчення трьох кількісних факторів, кожен з яких взято на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний рототабельний уніформ-план другого порядку. Побудова матриці проводиться шляхом включення до

плану експерименту дослідів, в умовах яких фактори вивчаються на верхній «+ $\alpha$ » і нижній «- $\alpha$ » зіркових точках. Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток наведено в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14 – Матриця планування експерименту і результати дослідження

Серія	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>	y <sub>7</sub>	y <sub>8</sub>	y <sub>9</sub>	y <sub>10</sub>
1	+	+	+	1,44	0,642	0,768	11,6	40,6	5	1,13	146	0,139	8,05
2	-	+	+	0,90	0,687	0,801	10,6	41,2	5	1,21	151	0,163	8,88
3	+	-	+	2,43	0,626	0,767	14,4	41,0	5	0,79	142	0,165	6,48
4	-	-	+	2,92	0,677	0,792	14,8	39,0	5	0,79	177	0,163	6,23
5	+	+	-	2,07	0,630	0,793	18,6	41,8	5	1,16	125	0,173	6,60
6	-	+	-	1,16	0,668	0,781	13,4	41,6	5	0,92	153	0,161	8,23
7	+	-	-	2,33	0,639	0,819	18,5	41,0	5	0,86	121	0,197	5,62
8	-	-	-	1,75	0,665	0,774	13,8	42,0	5	0,92	152	0,172	7,38
9	+ $\alpha$	0	0	1,87	0,655	0,786	19,5	42,8	5	0,86	127	0,172	5,93
10	- $\alpha$	0	0	1,67	0,655	0,791	14,8	41,0	5	1,29	140	0,167	7,42
11	0	+ $\alpha$	0	2,04	0,687	0,793	13,7	40,8	5	1,11	142	0,153	7,18
12	0	- $\alpha$	0	1,34	0,653	0,818	18,2	42,2	5	1,17	104	0,219	5,10
13	0	0	+ $\alpha$	1,27	0,642	0,768	14,7	42,6	5	0,82	128	0,139	6,78
14	0	0	- $\alpha$	1,06	0,635	0,775	16,8	41,3	5	1,31	119	0,181	6,22
15	0	0	0	1,75	0,639	0,799	14,9	41,0	5	1,19	118	0,210	5,83
16	0	0	0	1,17	0,649	0,777	16,2	41,3	5	0,81	131	0,180	6,15
17	0	0	0	1,08	0,643	0,790	12,0	40,5	5	0,99	133	0,181	6,53
18	0	0	0	1,58	0,646	0,781	15,2	41,9	5	1,30	118	0,219	6,10
19	0	0	0	1,50	0,646	0,774	14,4	41,2	5	0,77	135	0,146	6,95
20	0	0	0	1,71	0,661	0,780	13,2	41,4	5	0,90	136	0,162	6,17

Примітка. y<sub>1</sub> – втрата в масі при висушуванні грануляту, %; y<sub>2</sub> – насипна густина маси для таблетування, г/мл; y<sub>3</sub> – густина після усадки маси для таблетування, г/мл; y<sub>4</sub> – текучість маси для таблетування, с/100 г; y<sub>5</sub> – кут природного укусу маси для таблетування, °; y<sub>6</sub> – зовнішній вигляд таблеток, бали; y<sub>7</sub> – однорідність маси таблеток, %; y<sub>8</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y<sub>9</sub> – стираність таблеток, %; y<sub>10</sub> – розпадання таблеток, хв

Методом вологої грануляції отримано таблетки амлодипіну з еналаприлом. Середню масу таблеток доводили до 200 мг за допомогою кальцію дигідрофосфатом безводного. На стадії опудрення як ковзні речовини

використовували 2 мг аеросилу 200 і 1,5 мг тальку в розрахунку на одну таблетку. Як змащувальну речовину додавали 1,5 мг натрію стеарилфумарату на одну таблетку.

Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стьюдента ( $t_5 = 2,571$ ;  $p = 0,05$ ), перевіряли адекватність моделей за допомогою F-критерію ( $F_{0,05;10;5} = 4,74$ ).

Рівняння регресії виявились адекватними, оскільки  $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$ . Вони описують взаємний вплив факторів. Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та втратою в масі при висушуванні грануляту ( $y_1$ ) описується рівнянням регресії ( $F_{\text{експ}} = 1,95$ ):

$$y_1 = 1,45 - 0,20 x_2 - 0,27 x_2 x_3 \quad (4.1)$$

*(В цьому та в наступних рівняннях наведено лише значущі коефіцієнти)*

З рівняння видно, що при вивченні усіх факторів на основному рівні втрата в масі при висушуванні грануляту становить 1,45 %. Спостерігається суттєва взаємодія між вивченими факторами  $x_2$  та  $x_3$ . Зменшення вмісту повідону K17 і кислоти лимонної безводної приводить до зменшення цього показника.

Рівняння регресії, що описує взаємозв'язок між вивченими факторами та насипною густиною маси для таблетування ( $y_2$ ) має наступний вигляд ( $F_{\text{експ}} = 2,19$ ):

$$y_2 = 0,647 - 0,012 x_1 + 0,006 x_2 + 0,08 x_2^2 \quad (4.2)$$

На результати насипної густини вірогідно впливає кількість натрію кроскармелози ( $x_1$ ). Зменшення кількості натрію кроскармелози приводить до зниження насипної густини. Знак «+» перед коефіцієнтами регресії вказує на те, що при зміні значення рівнів факторів у інтервалі від  $-\alpha$  до  $+\alpha$  насипна густина маси для таблетування збільшується..

Характер впливу кількостей досліджуваних факторів на густину після усадки маси для таблетування ( $y_3$ ) виражається рівнянням регресії ( $F_{\text{експ}} = 0,50$ ):

$$y_3 = 0,783 - 0,014 x_1 x_3 + 0,007 x_2^2 \quad (4.3)$$

Суттєво значущий вплив на цей показник проявляє взаємодія факторів  $x_1$  та  $x_3$ , що при зменшенні кількостей натрій кроскармелози та кислоти лимонної безводної супроводжується зниженням густину після усадки. Цей показник також залежить від кількості доданого повідону К17. Причому, введення його кількості на рівні зіркових точок приводить до зростання густини після усадки.

Текучість маси для таблетування ( $y_4$ ) залежить від кількості досліджуваних допоміжних речовин наступним чином ( $F_{\text{експ}} = 0,80$ ):

$$y_4 = 14,4 + 1,3 x_1 - 1,1 x_2 - 1,2 x_3 \quad (4.4)$$

Значний вплив на час висипання маси для таблетування з лійки спостерігається для всіх трьох факторів. Найбільш значущий вплив має кількість доданого натрію кроскармелози, при збільшенні даної ДР текучість маси для таблетування буде погіршуватися, а при зменшенні повідону К17 та кислоти лимонної безводної – покращуватися.

Рівняння регресії, що описує кут природного укусу маси для таблетування ( $y_5$ ), має вигляд:  $y_5 = 41,2$  ( $F_{\text{експ}} = 2,66$ ). Це свідчить, що показник кут природного укусу складає  $41,2^\circ$  і вірогідно не залежить від кількостей вивчених речовин.

Зовнішній вигляд таблеток за 5 бальною системою оцінювання був відмінний в усіх досліджуваних серій.

Рівняння регресії для однорідності маси ( $F_{\text{експ}} = 0,63$ ) має вигляд:  $y_7 = 1,00$ . Отже, на цей показник не впливають досліджувані фактори, а середнє значення однорідності маси становить  $\pm 1 \%$ .

Вплив досліджуваних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання ( $y_8$ ) ілюструє рівняння регресії ( $F_{\text{експ}} = 2,06$ ):

$$y_8 = 127,828 - 8,850 x_1 + 5,868 x_3 + 5,838 x_1^2 \quad (4.5)$$

При вивченні факторів на основному рівні міцність отриманих таблеток складала 128 Н. Найбільший вплив на цей показник має натрій кроскармелоза, при збільшенні кількості, міцність таблеток амлодипіну з еналаприлом буде зменшуватися, подальше його зменшення до рівня зіркової точки міцність

таблеток буде збільшуватися. При додаванні більших кількостей лимонної кислоти безводної міцність таблеток буде збільшуватися.

На показник стираність ( $y_9$ ) вивчені фактори не мають суттєвого впливу, оскільки  $y_9 = 0,18$  ( $F_{\text{експ}} = 0,32$ ).

Взаємозв'язок між вивченими факторами та розпаданням ( $y_{10}$ ) описується таким рівнянням регресії:

$$y_{10} = 6,262 - 0,474 x_1 + 0,699 x_2 + 0,292 x_1^2 \quad (4.6)$$

При вивченні факторів на основному рівні отримані таблетки амлодипіну з еналаприлом розпадалися впродовж 6 хв. Збільшення кількості повідону K17 призведе до збільшення часу розпадання, при додаванні менших кількостей натрій кроскармелози розпадання таблеток буде зменшуватися. При введенні кількості натрію кроскармелози на рівні «зіркових» точок супроводжується збільшенням часу розпадання.

На наступному етапі аналізу рівнянь регресії другого порядку необхідно знайти оптимальний склад таблеток амлодипіну з еналаприлом. При цьому потрібно визначити, чи є екстремум, і якщо він є, то знайти його координати. Важко знайти це по рівняннях регресії, отриманих за результатами експерименту, тому його приводять до канонічного (стандартного) виразу.

Канонічне перетворення полягає у виборі системи координат, в якій значно полегшується геометричний аналіз рівняння. При прийнятті рішень по моделі другого порядку ми перетворили рівняння регресії в модель для двох факторів зі стабілізацією інших на оптимальних для досліджуваної області рівнях. При умові, що  $b_{ii} > 0$  і  $|b_i| - \sum |b_{ij}| > 2 |b_{ii}|$ , замість  $x_2$  вводимо в модель  $+1$ , будуємо нові моделі:

$$\begin{aligned} y_1 &= 1,25 - 0,27 x_3 \\ y_2 &= 0,733 - 0,012 x_1 \\ y_3 &= 0,79 - 0,014 x_1 x_3 \\ y_4 &= 13,0 + 1,3 x_1 - 1,2 x_3 \\ y_8 &= 127,828 - 8,850 x_1 + 5,868 x_3 + 5,838 x_1^2 \\ y_{10} &= 6,961 - 0,474 x_1 + 0,292 x_1^2 \end{aligned} \quad (4.7)$$

На основі перетворених моделей будуюмо лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_3$  (рис. 4.23).

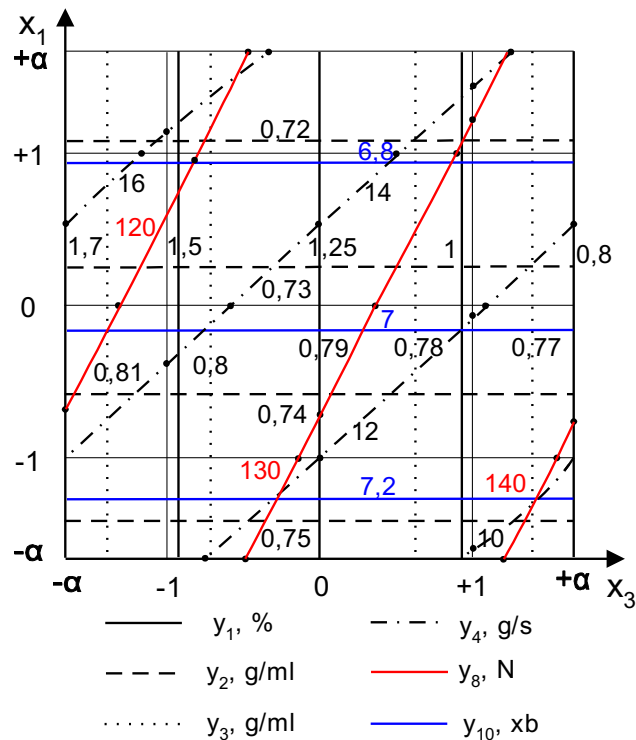


Рисунок 4.23 – Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_3$

Враховуючи результати розміщення ліній рівного виходу, встановлено точку оптимуми при  $x_1 = -\alpha$  і  $x_3 = +\alpha$ .

В результаті проведених досліджень розробки складу встановлено оптимальний якісний та кількісний склад таблеток амлодипіну з еналаприлом (табл. 4.15).

Запропонований склад перевірено експериментально. Гранулят характеризувався втратою в масі при висушуванні 0,81 %. Маса для таблетування мала насипну густину 0,753 г/мл, густину після усадки 0,807 г/мл, текучість 10,3 с/100 г, кут природного укосу 41,3 ° і пресувалася без ускладнень. Отримані таблетки амлодипіну з еналаприлом були цілі, рівні, блискучі, білого кольору, діаметром 8,02 мм. Середня маса становила 0,2014 г, однорідність маси  $\pm 1,18$  %, стійкістю до роздавлювання 142,77 Н, стиранисть 0,17 %, розпадання 7 хв 27 с.



Таблиця 4.15 – Оптимальний склад таблеток амлодипіну з еналаприлом

Інгредієнт	Кількість	
	мг	%
Амлодипіну бесилат	6,950	3,48
Еналаприлу малеат	5,010	2,51
Натрію кроскармелоза	4,318	2,16
Кальцію дигідрофосфат безводний	166,381	83,19
Повідон К17	7,000	3,50
Кислота лимонна безводна	5,341	2,67
Аеросил 200	2,000	1,00
Тальк	1,500	0,75
Натрію стеарилфумарат	1,500	0,75
<i>Всього</i>	<i>200,000</i>	<i>100,00</i>

Враховуючи результати досліджень розробки складу, оновлено аналіз ризиків варіабельності формуляції. Дані наведено у таблицях 4.16, 4.17.

#### 4.6 Вплив технологічних параметрів на показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом

Для одержання оптимального складу таблеток амлодипіну з еналаприлом використовували наступну методику одержання. Параметри процесу наведено для розміру серії 20 тисяч таблеток (4 кг).

При приготуванні розчину для зволоження проводили реакцію еналаприлу малеату з кислотою лимонною безводною, додавали повідон К17. З цієї метою в ємність з водою очищеною додавали 100,20 г еналаприлу малеату в розрахунку на одну таблетку і 106,82 г кислоти лимонної безводної. Суміш нагрівали до температури не вище 60 °С при постійному перемішуванні до утворення прозорого розчину та відсутності піни. Після охолодження додавали 140,00 г повідону К17 (11,2 мг/100 мл води) і перемішували до утворення однорідного розчину.

Таблиця 4.16 – Оновлена оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показник якості	Природа наповнюючої речовини	Природа розпушуючої речовини	Природа зв'язуючої речовини	Природа ковзної речовини	Природа змащувальної речовини	Природа стабілізуючої речовини	Кількість наповнюючої речовини	Кількість розпушуючої речовини	Кількість зв'язуючої речовини	Кількість ковзної речовини	Кількість змащувальної речовини	Кількість стабілізуючої речовини
Опис	низький *	низький	низький *	низький *	низький *	низький	низький *	низький	низький *	низький *	низький *	низький
Однорідність дозованих одиниць	низький *	низький	низький	низький	низький	низький	низький *	низький	низький	низький	низький	низький
Розчинення	низький	низький *	низький *	низький	низький	низький	низький *	низький *	низький *	низький	низький	низький
Стійкість до роздавлювання	низький	низький	низький *	низький	низький	низький	низький *	низький	низький *	низький	низький	низький
Кількісне визначення	низький	низький	низький	низький	низький	низький *	низький	низький	низький	низький	низький	низький *

Примітка. \* – рівень ризику був знижено.

Таблиця 4.17 – Обґрунтування для оцінки ризиків варіабельності формуляції

Змінна складу	Показник якості препарату	Обґрунтування
1	2	3
Природа наповнюючої речовини	Опис	Проведенні дослідження підтверджують, що вибір природи наповнювача покращує зовнішній вигляд таблеток. Ризик знижено з середнього до низького.
	Однорідність дозованих одиниць	Серії з використанням обраного типу наповнюючої речовини входять в межі фармакопеї за однорідністю. Ризик знижено з середнього до низького.
Природа розпушуючої речовини	Розчинення	Підтверджено відповідне розчинення АФІ при використанні обраної розпушуючої речовини. Ризик знижено з середнього до низького.
Природа зв'язуючої речовини	Опис	Ризик знижено з середнього до низького шляхом підбору зв'язуючої речовини.
	Розчинення	Відібрано зв'язуючу речовину повідон К17, тому ризик знижено з середнього до низького.
	Стійкість до роздавлювання	Експериментальні результати показують, що вибраний повідон К17 забезпечує міцність таблеток у межах фармакопеї. Ризик знижено з середнього до низького.
Природа ковзної речовини	Опис	Ризик був знижений з середнього до низького шляхом підбору ковзної речовини.
Природа змащувальної речовини	Опис	Ризик був знижений з середнього до низького шляхом підбору змащувальної речовини.
Природа стабілізуючої речовини	Кількісне визначення	Використовуючи кислоту лимонну безводну, забезпечено захист АФІ (еналаприлу малеат) від розпаду. Препарат відповідає вимогам за кількісним вмістом. Ризик був знижений з середнього до низького.
Кількість наповнюючої речовини	Опис	Ризик знижено з середнього до низького шляхом підбору оптимальної кількості кальцію дигідрофосфату.
	Однорідність дозованих одиниць	Підібрана кількість наповнюючої речовини забезпечила однорідність таблеток. Ризик знижено з середнього до низького.
	Розчинення	Ризик був знижений з середнього до низького шляхом підбору оптимальної кількості наповнюючої речовини.
	Стійкість до роздавлювання	Підібрана кількість кальцію дигідрофосфату забезпечила показник стійкості до роздавлювання у фармакопейних межах. Ризик знижено з середнього до низького.
Кількість розпушуючої речовини	Розчинення	Ризик був знижений з середнього до низького шляхом підбору оптимальної кількості натрій кроскармелози.

Продовження таблиці 4.17

1	2	3
Кількість зв'язуючої речовини	Опис	Оптимізація кількості зв'язуючої речовини забезпечило якісний вигляд таблеток. Ризик знижений з середнього до низького.
	Розчинення	Ризик був знижений з середнього до низького шляхом підбору кількості повідону K17.
	Стійкість до роздавлювання	Підібрана оптимальна кількість зв'язуючої речовини дала змогу забезпечити міцність таблеток. Ризик знижено з середнього до низького.
Кількість ковзної речовини	Опис	Ризик був знижений з середнього до низького шляхом підбору кількості аеросилу 200 та тальку.
Кількість змащувальної речовини	Опис	Ризик був знижений з середнього до низького шляхом підбору кількості натрію стеарилфумарату.
Кількість стабілізуючої речовини	Кількісне визначення	Оптимізація кількості кислоти лимонної безводної забезпечила стійкість АФІ (еналаприлу малеат) до розпаду. Препарат відповідає вимогам за кількісним вмістом. Ризик знижено з середнього до низького.

У змішувач вносили 139,00 г амлодипіну бесилату в розрахунку на одну таблетку і змішували впродовж 10 хв з 3327,62 г кальцію дигідрофосфату та 86,36 г натрію кроскармелози при швидкості мішалки 115 об/хв і вимкненому подрібнювачі. Отриману суміш зволожували розчином для зволоження при наступних параметрах: швидкість мішалки 160 об/хв, швидкість подрібнювача 1000 об/хв, час подачі розчину 3 хв. Постгрануляцію проводили при швидкості мішалки 160 об/хв, швидкості подрібнювача 1000 об/хв впродовж 1 хв.

Вологу масу гранулювали за допомогою сита з діаметром отворів 5 мм і висушували при температурі вхідного повітря 60 °С до залишкової втрати в масі при висушуванні грануляту від 2,0 % до 3,0 %. Гранули пропускали через сито з діаметром отворів 1,0 мм.

На стадії опудрювання до гранул додавали 40,00 г аеросилу 200, 30,00 г тальку і 30,00 г натрію стеарилфумарату, ретельно перемішували впродовж 5 хв при швидкості обертів контейнера 20 об/хв до однорідної маси.

Отриману суміш пресували таблетною машиною ротаційного типу у двоякоопуклі таблетки діаметром 8 мм при різних тисках основного пресування в діапазоні від 7,5 кН до 30 кН.

Вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання зображено за допомогою кривої на рисунку 4.24.

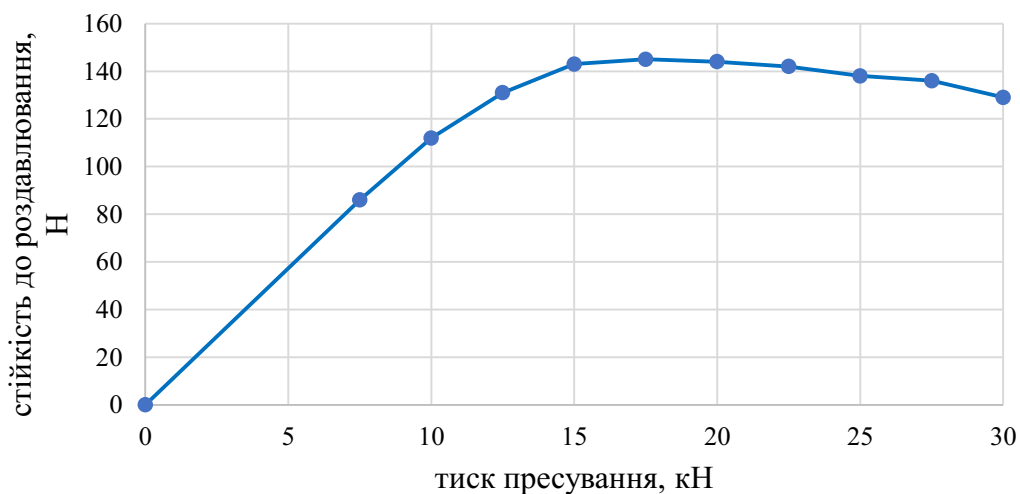


Рисунок 4.24 – Вплив тиску пресування на стійкість до роздавлювання таблеток амлодипіну з еналаприлом

Згідно з вимогами ДФУ до таблеток діаметром 8 мм мінімальна стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 25 Н. При використанні тиску пресування 7,5 кН таблетки амлодипіну з еналаприлом показали задовільні результати міцності препарату. Подальше зростання тиску пресування до 15 кН зумовило підвищення досліджуваного показника до 143 Н. Відносно стабільні результати стійкості таблеток до роздавлювання (143 Н - 145 Н) отримано при тиску пресування від 15 кН до 22,5 кН.

Стираність характеризується та залежить від міцності таблеток. Залежність стираності таблеток амлодипіну з еналаприлом від тиску пресування зображено на рисунку 4.25.

При отриманні таблеток амлодипіну з еналаприлом при тиску пресування 7,5 кН стираність була найбільшою і складала 0,34 %, але відповідала вимогам ДФУ. При збільшенні тиску пресування спостерігається спад стираності таблеток амлодипіну з еналаприлом до 0,17 %. При використанні тиску пресування від 15 кН до 30 кН стираність зберігалась на рівні 0,17-0,18 %.

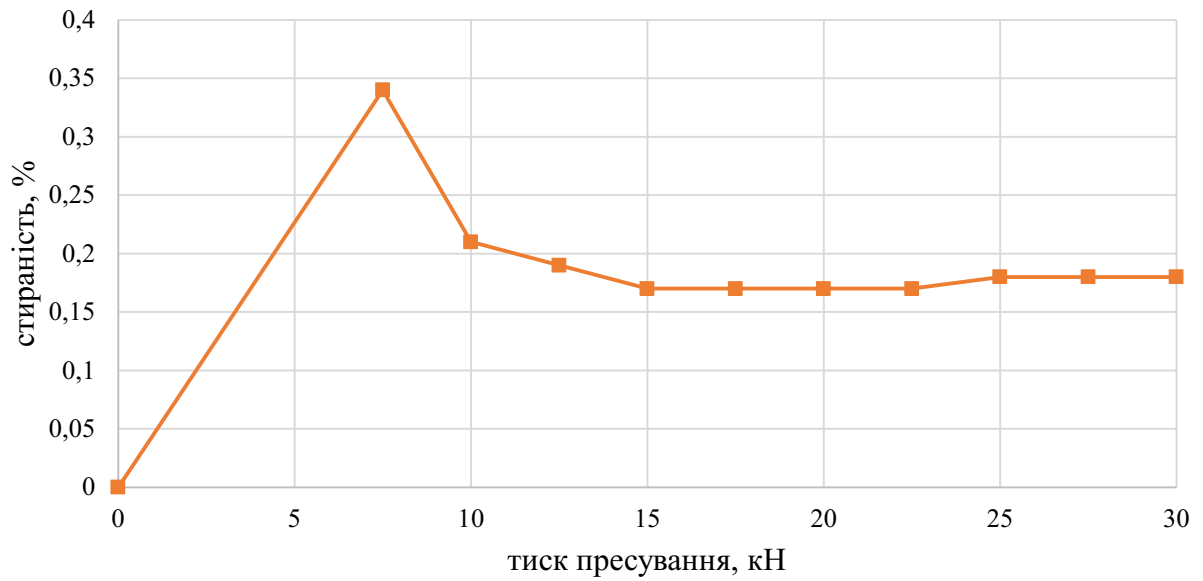


Рисунок 4.25 – Вплив тиску пресування на стираність таблеток амлодипіну з еналаприлом

Важливим ФТП таблеток є розпадання. Вплив тиску пресування на розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом зображено на рисунку 4.26.

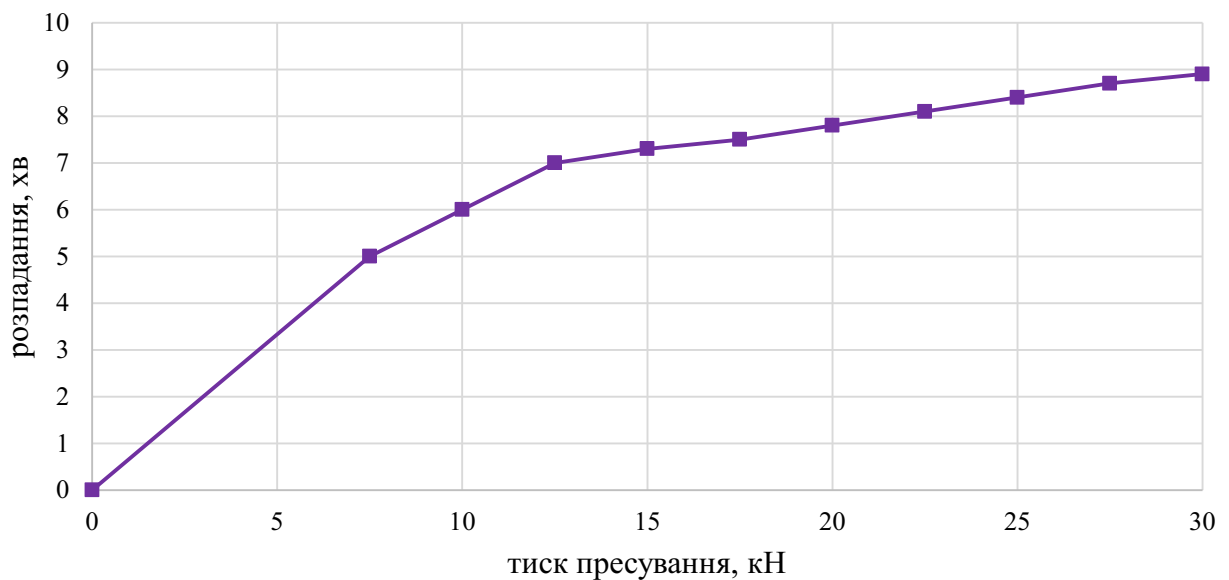


Рисунок 4.26 – Вплив тиску пресування на розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом

З рисунка видно, що при збільшенні тиску пресування час розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом супроводжується рівномірним збільшенням часу розпадання таблеток від 5 хв до 8 хвилин 54 секунд.

Таким чином, встановлено, що таблетки амлодипіну з еналаприлом відповідали вимогам ДФУ при тиску пресування починаючи з 12,5 кН і вище.

Для підтвердження правильного вибору тиску пресування 12,5 кН було проведено кінетику вивільнення таблеток амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг.

Дослідження проводили у 3 стандартних середовищах з рН 1,2, 4,5 та 6,8 в порівнянні з референтними препаратами. Отримані результати наведено в таблиці 4.18-4.19.

Графічне зображення профілів вивільнення діючих речовин з розроблених комбінованих таблеток амлодипіну з еналаприлом в порівнянні з референтними монопрепаратами Норваск (амлодипіну бесилат) та Берліприл (еналаприлу малеат) представлені на рис. 4.27-4.32.

На рисунку 4.27 представлені профілі вивільнення амлодипіну бесилату з розробленого та референтного препаратів в середовищі рН 1,2.

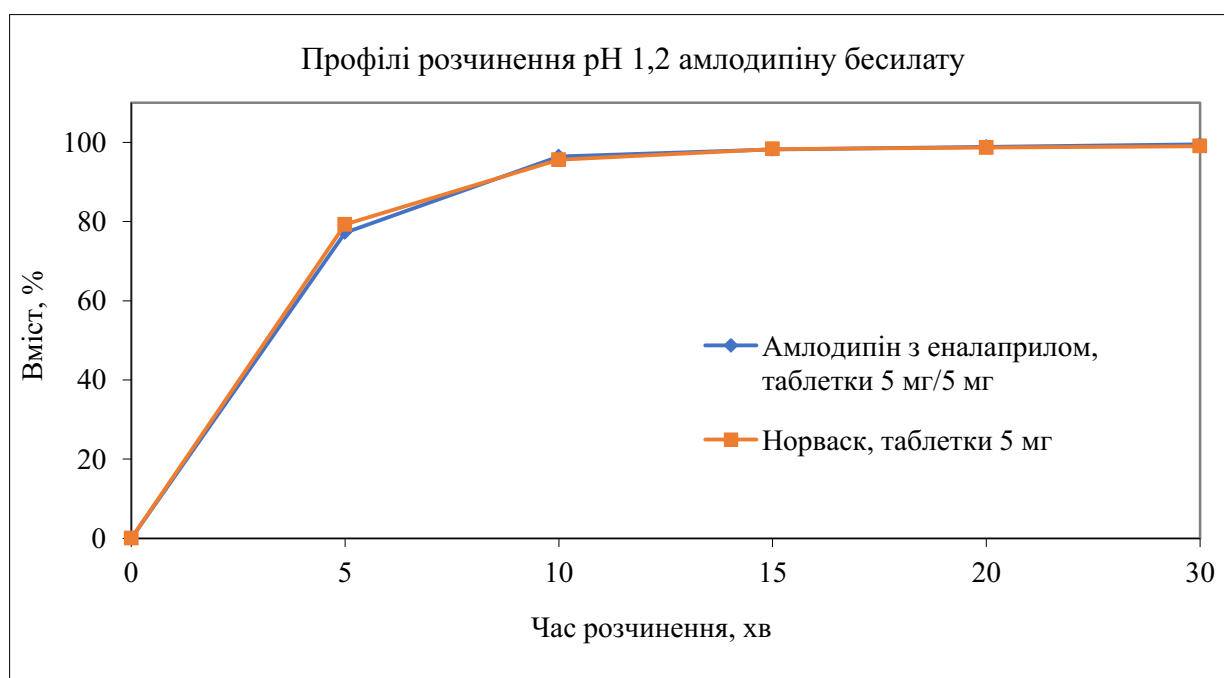


Рисунок 4.27 – Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 1,2

Таблиця 4.18 – Результати дослідження кінетики вивільнення амлодипіну бесилат з розробленого та референтного препаратів

Час, хв	Вивільнення амлодипіну бесилату з розробленого препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки, %						Вивільнення амлодипіну бесилату з референтного препарату Норваск, таблетки, %					
	0	5	10	15	20	30	0	5	10	15	20	30
Середовище 0,1 М кислоти хлористоводневої з рН 1,2												
Середнє значення (n=12)	0	77,2	96,4	98,2	98,9	99,5	0	79,3	95,6	98,3	98,7	99,0
Відносне стандартне відхилення	0	4,5	4,4	3,8	2,8	4,6	0	4,0	2,8	1,4	1,3	1,2
Середовище ацетатного буферного розчину з рН 4,5												
Середнє значення (n=12)	0	80,9	94,2	98,7	99,3	99,5	0	81,7	95,7	98,2	99,2	99,7
Відносне стандартне відхилення	0	5,4	4,2	2,4	1,2	1,1	0	7,0	3,8	2,7	2,0	1,4
Середовище фосфатного буферного розчину з рН 6,8												
Середнє значення (n=12)	0	79,3	96,3	98,1	99,1	99,1	0	78,5	95,5	98,5	99,4	99,9
Відносне стандартне відхилення	0	6,0	3,1	3,3	2,3	2,6	0	5,5	2,9	1,6	1,3	1,3



Таблиця 4.19 – Результати дослідження кінетики вивільнення еналаприлу малеату з розробленого та референтного препаратів

Час, хв	Вивільнення еналаприлу малеату з розробленого препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки, %					Вивільнення еналаприлу малеату з референтного препарату Берліприл, таблетки, %				
	0	5	10	15	30	0	5	10	15	30
Середовище 0,1 М кислоти хлористоводневої з рН 1,2										
Середнє значення (n=12)	0	26,1	68,8	97,4	100,2	0	26,9	66,1	96,3	99,4
Відносне стандартне відхилення	0	10,3	7,2	4,4	3,1	0	9,9	8,5	2,4	2,1
Середовище ацетатного буферного розчину з рН 4,5										
Середнє значення (n=12)	0	26,7	65,8	98,9	101,4	0	26,0	65,4	97,1	98,9
Відносне стандартне відхилення	0	12,3	4,7	1,4	1,3	0	7,0	5,6	3,3	3,8
Середовище фосфатного буферного розчину з рН 6,8										
Середнє значення (n=12)	0	17,7	53,1	83,6	101,8	0	19,8	49,4	82,6	100,6
Відносне стандартне відхилення	0	11,0	8,8	5,4	2,6	0	16,1	9,1	6,1	2,5

Як видно з рисунка 4.27, для обох препаратів характерно швидке вивільнення, протягом перших 15 хв вивільняється близько 100 % діючої речовини. Профілі розчинення є подібними.

Відповідно до рисунка 4.28, профілі розчинення еналаприлу малеату в середовищі рН 1,2 також показують подібність між референтним та розробленим препаратами. Повне вивільнення діючої речовини досягається протягом 30 хв.

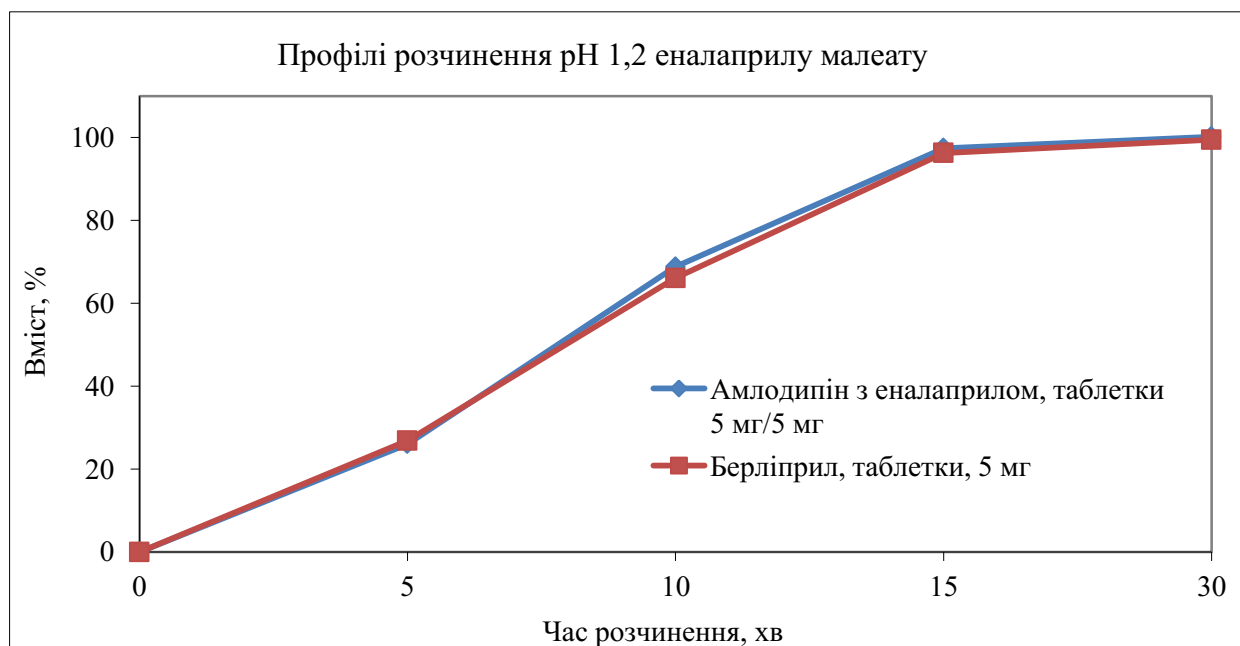


Рисунок 4.28 – Профілі розчинення еналаприлу малеату з таблеток в середовищі з рН 1,2

В середовищі рН 4,5 (рис. 4.29 та 4.30) характер вивільнення як для амлодипіну бесилату, так і для еналаприлу малеату аналогічний вивільненню в середовищі рН 1,2. Профілі вивільнення референтного та розробленого препаратів є подібними.

В середовищі рН 6,8 еналаприлу малеат вивільняється повільніше (рис. 4.31 та 4.32), проте профіль розчинення однаковий як для референтного, так і для розробленого препаратів.

Відповідно до настанови з біоеквівалентності [173] якщо більш ніж 85 % діючої речовини вивільняється протягом 15 хвилин, профілі розчинення

можуть прийматися як подібні без подальшої математичної оцінки, тобто без розрахунку факторів подібності. Оскільки вивільнення амлодипіну бесилату становить близько 98 % в трьох буферних середовищах (рН 1,2, 4,5 та 6,8), еквівалентність *in vitro* для амлодипіну є доказаною.

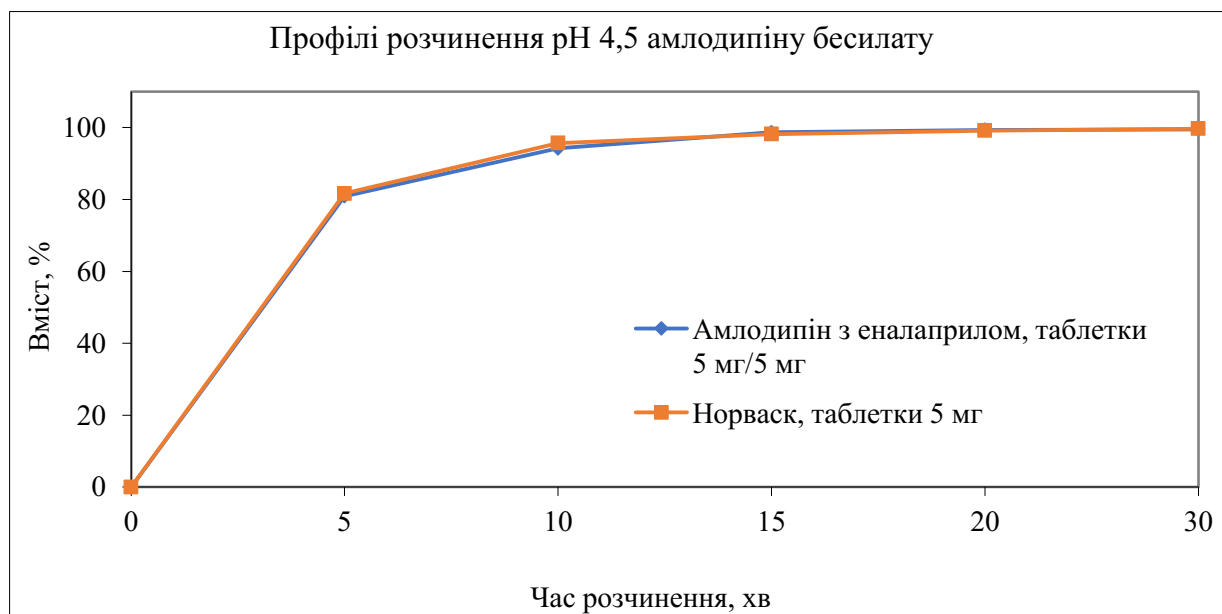


Рисунок 4.29 – Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 4,5

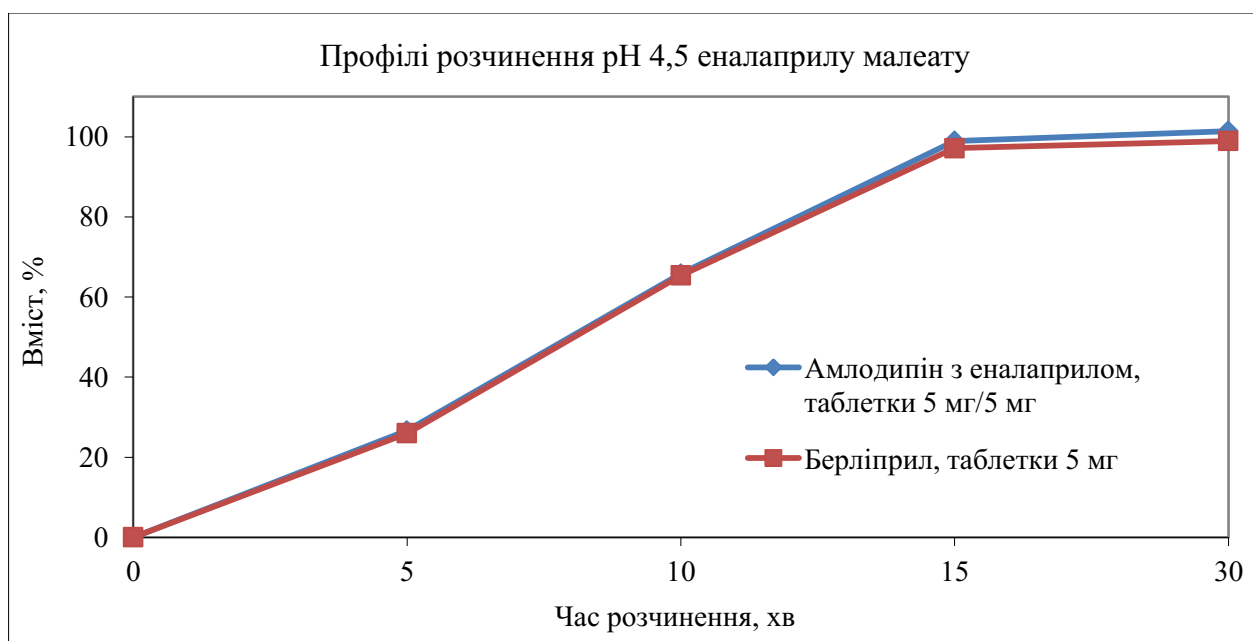


Рисунок 4.30 – Профілі розчинення еналаприлу малеату з таблеток в середовищі з рН 4,5

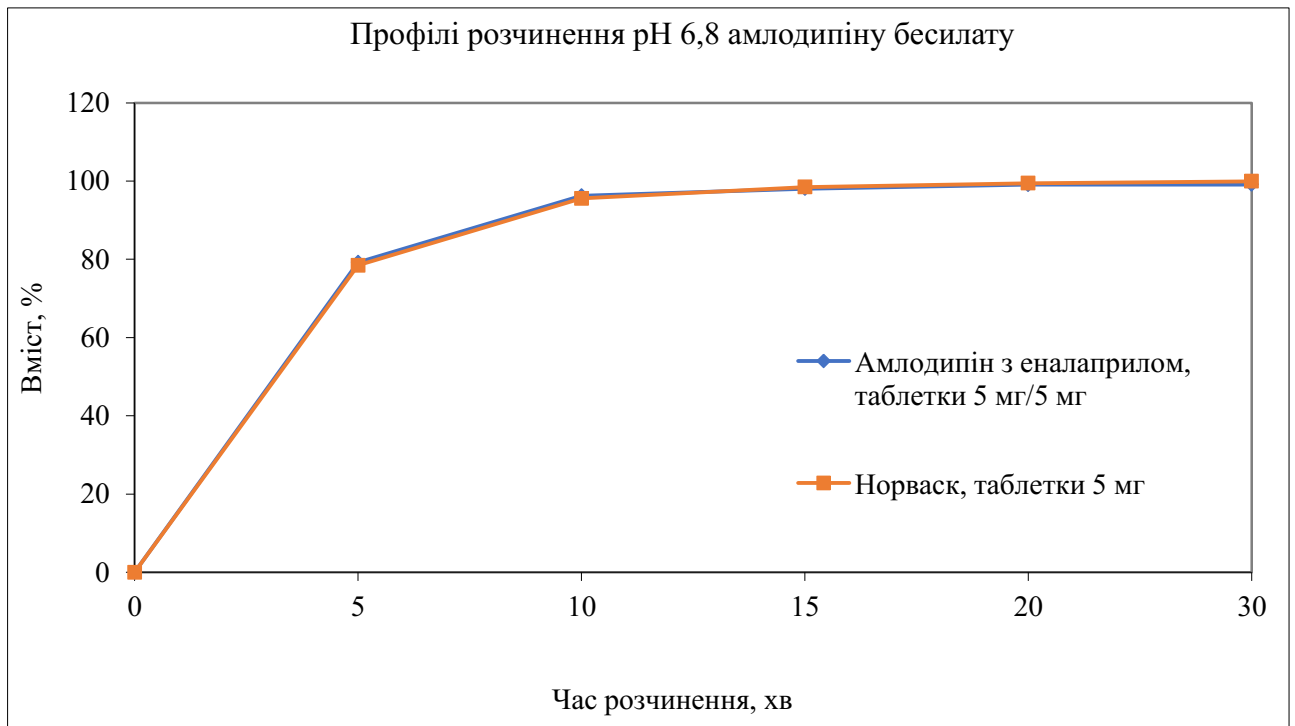


Рисунок 4.31 – Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 6,8

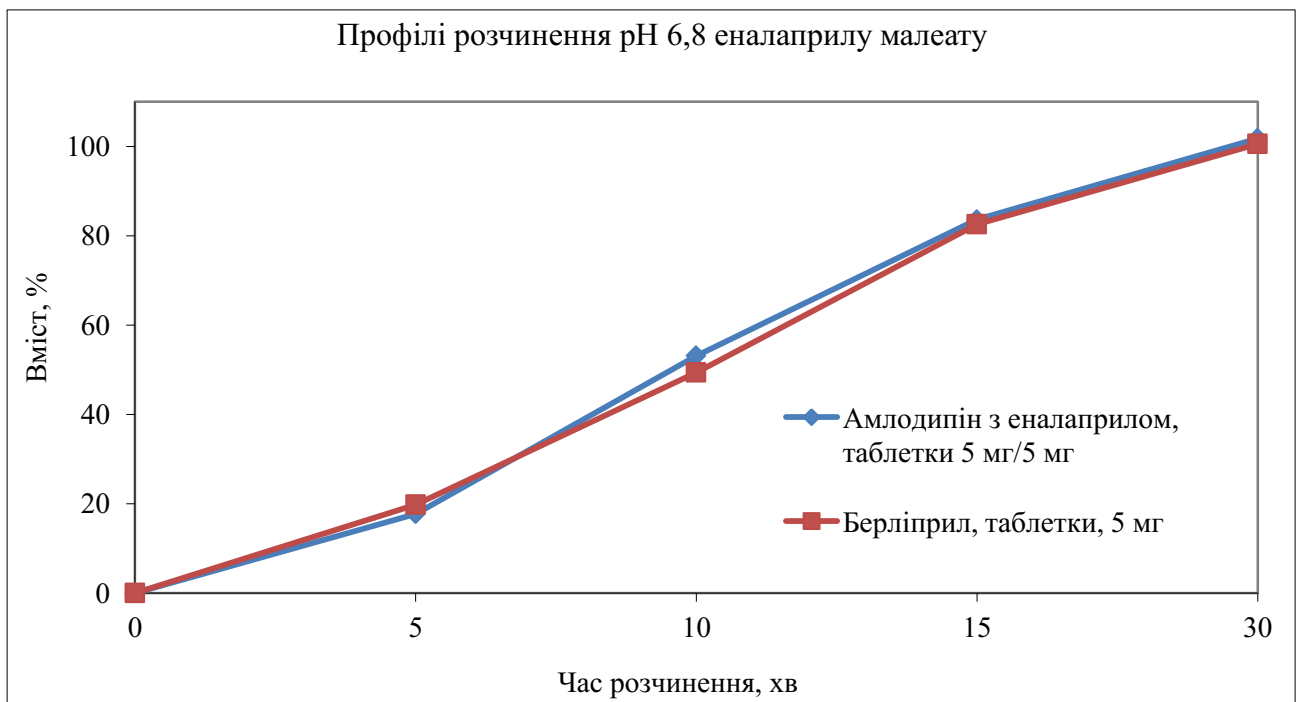


Рисунок 4.32 – Профілі розчинення еналаприлу малеату з таблеток в середовищі з рН 6,8

Проте, у зв'язку з тим, що еналаприлу малеат вивільняється повільніше, та в середовищі рН 6,8 не досягає 85 % вивільнення за 15 хв, було проведено розрахунок факторів подібності для еналаприлу малеату, а також, додатково, для амлодипіну бесилату.

Фактори подібності комбінованих таблеток амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг у порівнянні з оригінальними монопрепаратами Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг (амлодипіну бесилат) та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг (еналаприлу малеат) показано у вигляді таблиці 4.20.

Таблиця 4.20 – Фактори подібності ( $f_2$ ), одержані порівнюючи профілі розчинення розробленого комбінованого препарату (амлодипін з еналаприлом) та референтних монопрепаратів в трьох середовищах

$f_2$	рН 1,2	рН 4,5	рН 6,8
Амлодипіну бесилат	92,3	94,8	96,2
Еналаприлу малеат	86,5	86,3	80,2

Таким чином, всі одержані фактори подібності ( $f_2$ ) становлять  $\geq 50$  (табл. 4.18), що свідчить про те, що розроблений комбінований препарат при тиску пресування 12,5 кН у вигляді таблеток амлодипіну з еналаприлом є подібним до референтних монопрепаратів.

Напрацювання таблеток амлодипіну з еналаприлом апробовано в промислових умовах АТ «Фармак» під керівництвом начальника лабораторії доктора фармацевтичних наук, професора Гурєвої С.М. (акт впровадження наведено в Додатку В).

Опис стадій технологічного процесу наведено у Додатку Е.

Технологічна схема отримання препарату амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг наведена нижче (рис. 4.33).

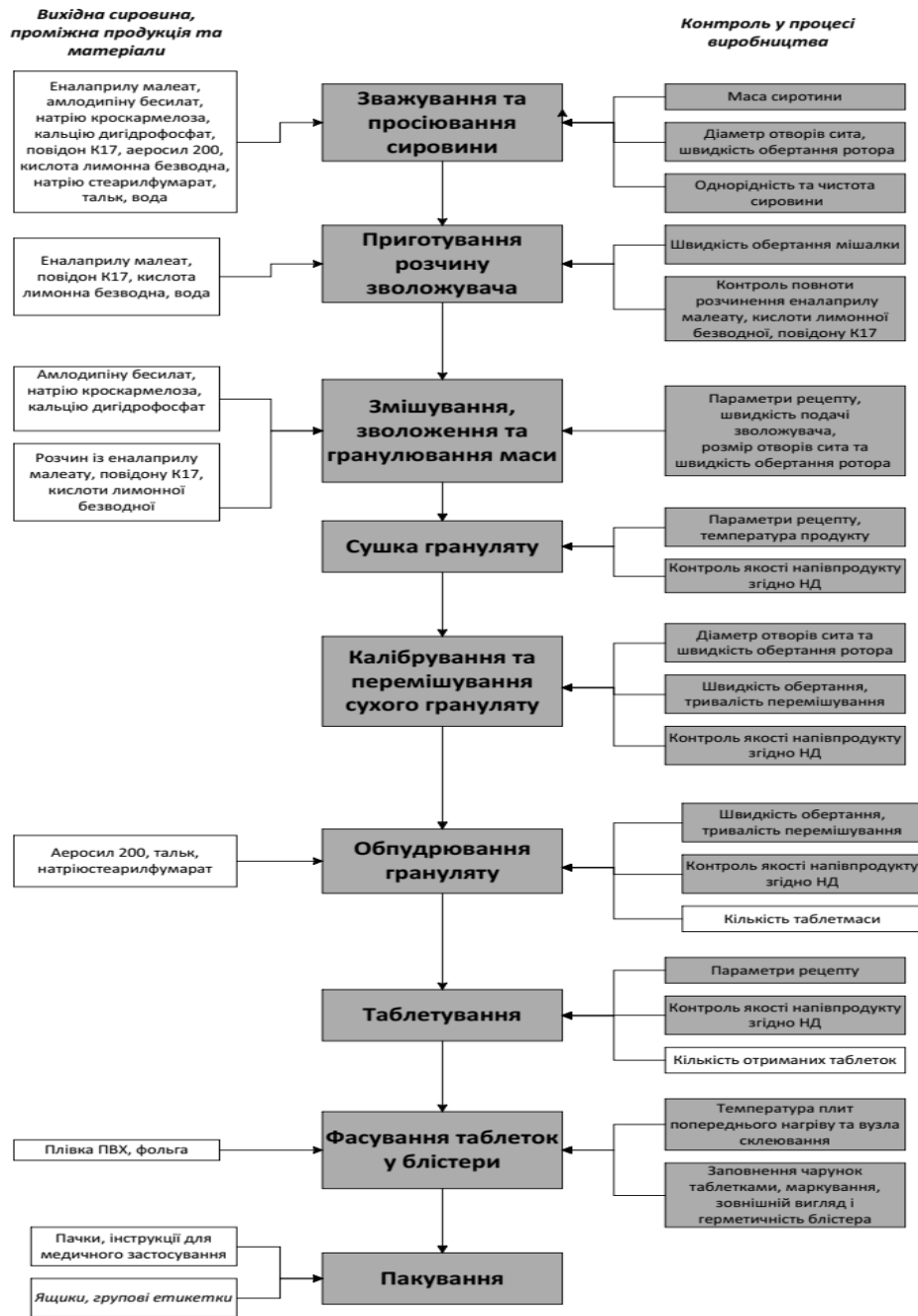


Рисунок 4.33 – Технологічна схема отримання препарату Амлодипіну з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг

#### Висновки до розділу 4

1. Розроблено цільовий профіль ЛЗ Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг. Було встановлено критичні показники якості препарату і відмічено, що критичними показниками є: однорідність дозованих одиниць, розчинення, стійкість до роздавлювання, супровідні домішки та кількісне визначення. Відібрано ДР для оптимального складу таблеток амлодипіну з еналаприлом.

2. Досліджено, що обидва АФІ характеризуються поганою текучістю, дрібним розміром часток і не відповідають вимогам для технології прямого пресування, тому для отримання таблеток амлодипіну з еналаприлом доцільно вводити стадію грануляції. За допомогою методів математичного планування експерименту вивчено вплив природи та кількостей ДР на ФТП маси для таблетування та таблеток амлодипіну з еналаприлом. За допомогою синтезованих нейронних мереж отримано оцінку ФТП твердих ЛФ та підібрано якісний склад таблеток амлодипіну з еналаприлом. Було встановлено, що остаточні результати використання методів математичного планування експерименту та застосування штучних нейронних мереж збігалися.

3. Встановлено оптимальний склад в розрахунку на 1 таблетку: амлодипіну бесилату 6,95 мг, еналаприлу малеату 5,01 мг, натрію кроскармелози 4,318 мг, кальцію дигідрофосфату безводного 166,381 мг, повідону К17 – 7 мг, кислоти лимонної безводної 5,341 мг, аеросилу 200 – 2 мг, тальку 1,5 мг та натрію стеарилфумарату 1,5 мг.

4. Проведено дослідження впливу параметрів пресування на показники якості таблеток Амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг. Випробування проведено при різному тиску пресування 7,5 кН, 10 кН, 12,5 кН, 15 кН, 17,5 кН, 20 кН, 22,5 кН, 25 кН, 27,5 кН та 30 кН, отримані таблетки амлодипіну з еналаприлом досліджено за ФТП та кінетикою розчинення АФІ. Доведено, що зусилля тиску пресування 12,5 кН є оптимальним, при якому результати вивчених показників якості таблеток відповідають вимогам ДФУ. Було здійснено кінетику розчинення АФІ даних таблеток амлодипіну з еналаприлом і підтверджено, що розроблений комбінований препарат є подібним до референтних монопрепаратів.

5. Розроблено технологію та технологічну схему виробництва таблеток амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг методом пресування з попереднім гранулюванням.

Результати експериментальних досліджень, наведені у розділі, опубліковано в наукових працях автора [167, 168, 169, 170, 171, 172].

## РОЗДІЛ 5

### РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ, ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ

#### 5.1 Дослідження профілів розчинення таблеток амлодипіну з еналаприлом

Якість – сукупність характеристик, властивостей, які надають ЛЗ здатність задовольняти встановлені та передбачувані потреби споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством. Для контролю якості готових ЛЗ одними із необхідних досліджень відповідно до провідних фармакопей світу є тест «Розчинення», який для твердих ЛФ вважається одним з основних фармако-технологічних випробувань та досліджень стабільності впродовж життєвого циклу препарату.

Вивчення кінетики вивільнення АФІ з препарату проводиться на різних етапах фармацевтичної розробки та є ключовим при виборі та оцінці складу ЛЗ. За допомогою вивчення профілів розчинення є можливість передбачити як в порівнянні з оригінальним препаратом поводить себе в організмі досліджуваний препарат. В деяких випадках на основі досліджень порівняння профілів розчинення *in vitro* розробленого препарату з референтним, проводиться доказ еквівалентності *in vitro* без проведення подальших клінічних досліджень (біокейвер) [174].

Для розробленого ЛЗ Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг дослідження профілів вивільнення проводилося у порівнянні з референтними монопрепаратами Норваск®, таблетки по 5 мг, Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Німеччина (амлодипіну бесилат) та Берліприл®5, таблетки по 5 мг, Berlin-Chemie Ah, Німеччина (еналаприлу малеат).

Оскільки діючі речовини амлодипіну бесилат та еналаприлу малеат належать до I або III класу БСК [75, 160], тобто мають високу розчинність, для



доведення ідентичності розробленого засобу з референтними монопрепаратами дослідження кінетики розчинення проводили у стандартних фармакопейних середовищах з рН 1.2, 4.5 та 6.8 [159]. В якості приладу для розчинення було обрано прилад з лопаттю (USP II). Для амлодипіну бесилату відомо про можливу взаємодію із нержавіючою сталлю лопатей, тому було використано лопаті з інертним тефлоновим покриттям. Швидкість обертання лопаті – 50 об/хв. Об'єм середовищ розчинення 900 мл. Відбір проб проводився через 5, 10, 15 та 30 хв. Для визначення амлодипіну додатково досліджували вивільнення через 20 хв, оскільки швидкість його вивільнення більша.

Для кількісної оцінки діючих речовин амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату, що перейшли в розчин, протягом зазначених часових точок, було розроблено методику з одночасним визначенням даних АФІ, з використанням методу ВЕРХ, описаному у ДФУ, п. 2.2.29 [159]. Розділення компонентів проводили на хроматографічній колонці Gemini C18, розміром 4,6×50 мм, заповненої сорбентом з розміром часток 5 мкм. В якості рухомої фази застосовували розчин калію дигідрофосфату у воді (рН 4,0) та ацетонітрил Р (90 : 10). Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв; температура колонки ((45 ± 10) °С); об'єм проби, що водиться – 50 мкл. Детектування проводиться за довжини хвилі 215 нм. Хроматограми розчинів порівняння, одержані в середовищах рН 1.2, 4.5 та 6.8 наведені на рисунках 5.1–5.3.

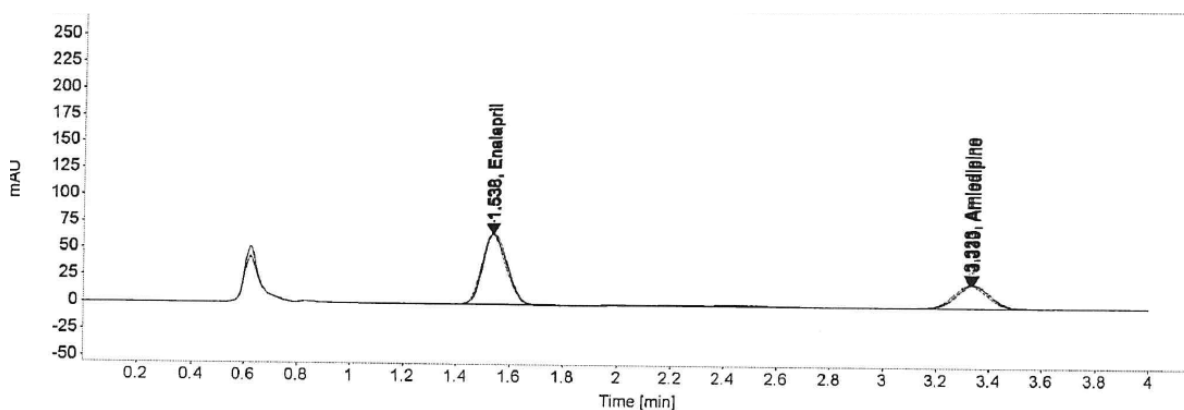


Рисунок 5.1 – Хроматограма розчину порівняння в середовищі рН 1.2 дослідження профілів вивільнення амлодипіну та еналаприлу

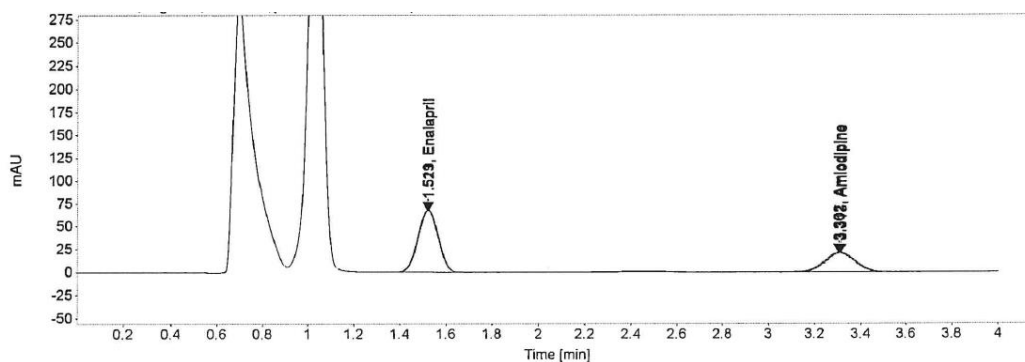


Рисунок 5.2 – Хроматограма розчину порівняння в середовищі рН 4.5 дослідження профілів вивільнення амлодипіну та еналаприлу

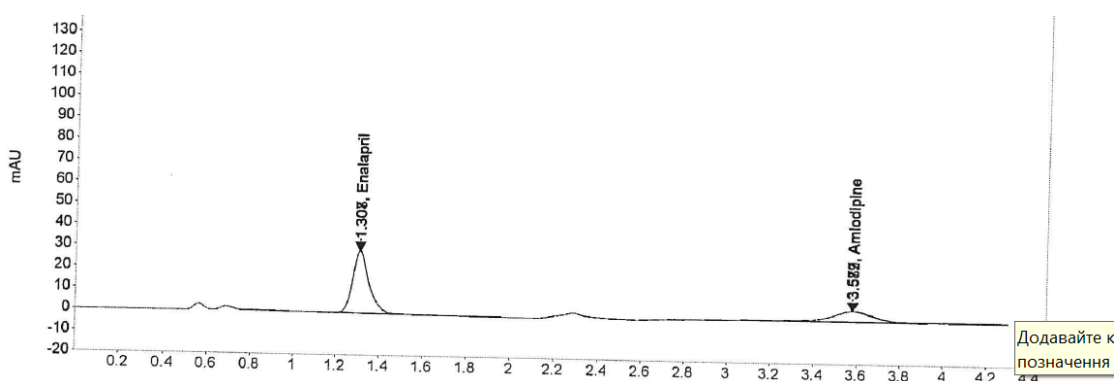


Рисунок 5.3 – Хроматограма розчину порівняння в середовищі рН 6.8 дослідження профілів вивільнення амлодипіну та еналаприлу

Як видно з представлених хроматограм компоненти розчинника та рН середовища не впливають на визначення діючих речовин, розділення піків відповідає вимогам ДФУ 2.2.46 [159]. Крім того, час хроматографування в розробленій методиці, становить 4 хв, що є перевагою при проведенні подібних досліджень профілів вивільнення, у зв'язку із великою кількістю зразків для аналізу.

## 5.2 Розробка методів контролю якості таблеток амлодипіну з еналаприлом

Відповідно до вимог загальної статті «Таблетки» ДФУ [159], Ph.Eur. [127] та цільового профілю, наведеного у таблиці 4.1, для контролю якості таблеток

амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг були розроблені специфікація та проект методів контролю якості (Додаток Г). Було запропоновано контролювати за такими показниками якості: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса» «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Супровідні домішки», «Кількісне визначення» та «Мікробіологічна чистота» [175].

Таблетки на основі амлодипіну та таблетки на основі еналаприлу малеату описані в монографіях Американської фармакопеї [131]. Тому при розробці МКЯ лікарського засобу «Амлодипіну з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг» за основу було взято дані фармакопейні методики.

Особливістю розроблених методик є те, що для кожної діючої речовини ідентифікація, кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць та супровідні домішки визначаються методом ВЕРХ за однією методикою. Тобто використовуються однакові хроматографічні умови, колонка та розчини для аналізу показників амлодипіну. А також інша уніфікована методика для аналізу показників еналаприлу. Такий підхід використовується для зручності проведення рутинного контролю на виробництві.

*Опис.* За фактичними даними препарат являє собою таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору. Показник встановлено на основі візуальних спостережень під час напрацювання серій.

*Ідентифікація.* При пошуку методу виявлення амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату встановлено, що ідентифікацію амлодипіну проводять за допомогою методу УФ спектрофотометрії та методом ВЕРХ, а для еналаприлу рекомендовано використовувати ВЕРХ (ДФУ\*, 2.2.29). Тому визначення обох діючих речовин в розроблених комбінованих таблетках проводили методом ВЕРХ за хроматографічних умов методик «Кількісне визначення. Амлодипін» та «Кількісне визначення. Еналаприлу малеат». Ідентифікацію проводили за збігом часів утримування піків АФІ на хроматограмах досліджуваного та еталонного розчинів.

*Середня маса.* Відповідно до вимог ДФУ, п. 2.9.5 для таблеток без оболонки з масою більше ніж 0,08 г, але менше ніж 0,250 г відхилення від

середньої маси може складати  $\pm 7,5 \%$  [159]. Середня маса таблеток складає 0,2 г, тому вимоги становлять від 0,185 г до 0,215 г. Всі проаналізовані серії препарату витримують вимоги, які закладені в специфікації.

*Однорідність дозованих одиниць.* Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ\*, 2.9.40. Контроль показника пропонується проводити методом прямого визначення, тому, що кількість діючих речовин в одній таблетці становить менше ніж 25 мг та менше ніж 25 % від маси дозованої одиниці.

Для зручності подальшого рутинного аналізу, показник визначається одночасно із кількісним визначенням діючих речовин, методом ВЕРХ.

*Розчинення.* Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ\*, 2.9.3. Середовище розчинення підібрано на основі фізико-хімічних властивостей АФІ. Оскільки амлодипіну бесилат та еналаприлу малеат належать до I та III класу БСК відповідно, тобто добре розчинні, тому в якості середовища розчинення було обрано стандартний фармакопейний 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Об'єм середовища розчинення – 900 мл. Розчинення проводили на приладі з лопаттю, використовуючи лопаті з тефлоновим покриттям для уникнення взаємодії амлодипіну із нержавіючою сталлю. Швидкість обертання лопаті обрано 50 об/хв, у зв'язку зі швидким розчиненням АФІ. Повне вивільнення діючих речовин досягалося за 30 хв.

Визначення проводиться методом ВЕРХ (ДФУ\*, 2.2.29) на хроматограмі зі спектрофотометричним детектором. При цьому за однакових хроматографічних умов визначали амлодипін та еналаприл одночасно. Умови хроматографування підібрані таким чином, що обидва піки виходять дуже швидко (час утримування еналаприлу – близько 1,5 хв та амлодипіну близько – 3,5 хв) шляхом використання хроматографічної колонки розміром 4,6 x 50 мм. Таким чином загальний час одного аналізу складає 4 хвилини, що є дуже зручним для контролю. Хроматограми наведені на рисунках 5.1–5.3.

Нормування встановлено відповідно до вимог ДФУ та від фактичного розчинення діючих речовин. Тобто кількість амлодипіну та еналаприлу малеату, що перейшла у розчин через 30 хв, має бути не менше 80 % (Q) від зазначеного вмісту діючих речовин в одній таблетці.

*Супровідні домішки.* В процесі синтезу субстанції амлодипіну бесилату як вихідний матеріал використовується 3-етил-5-метил-(4RS)-4-(2-хлорофеніл)-2-[[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-етокси]-метил]-6-метил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат, що вважається домішкою А. При синтезі АФІ також можливе утворення наступних домішок:

- домішки В 3-етил-5-метил-(4RS)-4-(2-хлорофеніл)-6-метил-2-[[2-[[2-метилкарбомойл)-бензоїл]-аміно]-етокси]-метил]-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат;
- домішки С етилметил-(4RS)-2,6-біс-[(2-аміноетокси)-метил]-4-(2-хлорофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат;
- домішки Е диетил-(4RS)-2-[(2-аміноетокси)-метил]-4-(2-хлорофеніл)-6-метил]-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат;
- домішки F диметил-(4RS)-2-[(2-аміноетокси)-метил]-4-(2-хлорофеніл)-6-метил]-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат;
- домішка G диметил-(4RS)-2,6-диметил-4-(2-хлорофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат;
- домішка Н 2-[[2-[[4(4RS)-4-(2-хлорофеніл)-3-етоксикарбоніл)-5-(метоксикарбоніл)]-6-метил-1,4-дигідропіридин-2-іл]-метокси]-етил]-карбомойл]-бензойна кислота.

Продуктом окиснення субстанції амлодипіну бесилату є домішка D 3-етил-5-метил-2-[(2-аміноетокси)-метил]-4(2-хлорофеніл)-6-метилпіридин-3,5-дикарбоксилат. Його вміст для субстанції лімітується не більше 0,5 % Європейською та Американською фармакопеями [130, 131].

Відповідно до монографії Американської фармакопеї для таблеток з амлодипіном ідентифікуються та нормуються наступні домішки:

Домішка амлодипіну А. 3-Ethyl, 5-methyl [2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-6-meth-yl-3,5-pyridinedicarboxylate] (рис. 5.4).

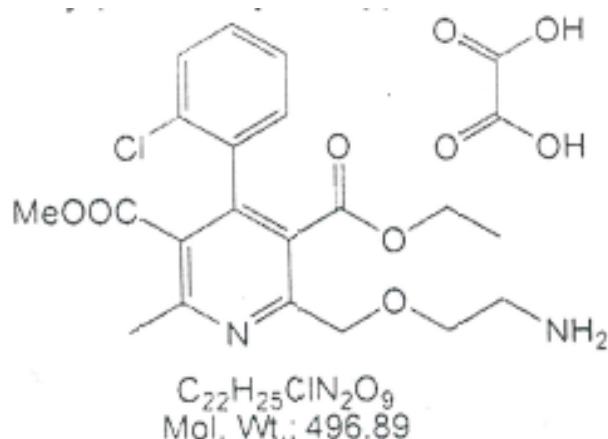


Рисунок 5.4 – Домішка амлодипіну А

Домішка амлодипіну лактози. 2-[[2-[(4-O-β-D-Galactopyranosyl-D-glucopyranosyl)amino]ethoxy]methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic Acid 3-Ethyl 5-Methyl Ester (рис. 5.5).

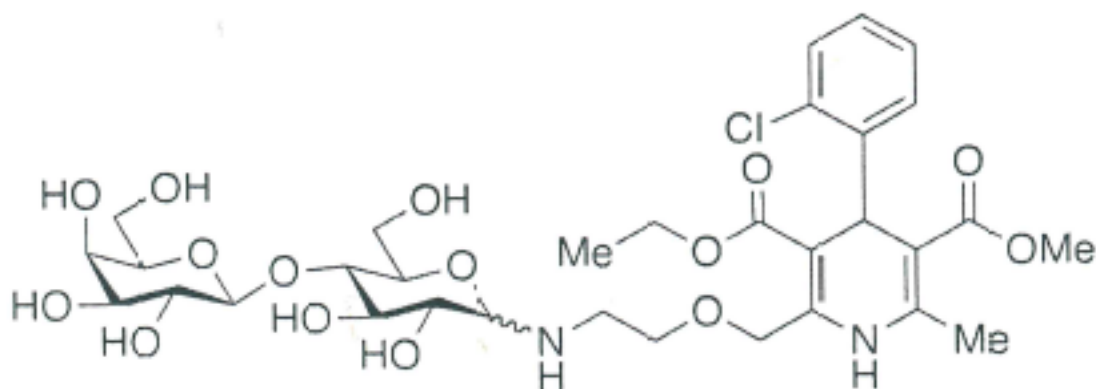


Рисунок 5.5 – Домішка амлодипіну лактози

Домішка амлодипіну глюкози/галактози. 2-[[2-[(D-Galactopyranosyl)amino]ethoxy]methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic Acid 3-Ethyl 5-Methyl Ester (рис. 5.6).

Для референтного препарату Норваск® у сертифікаті передбачено такі нормування домішок: суми домішок – не більше 0,5 %. Відповідно до вимог

монографії Американської фармакопеї в препараті з амлодипіном бесилатом також передбачено визначення та нормування домішок: амлодипіну домішки А – не більше 1,0 %; амлодипіну глюкози/галактози – не більше 0,5 %; амлодипіну лактози – не більше 0,5 %; будь-якої іншої домішки – не більше 0,2 %.

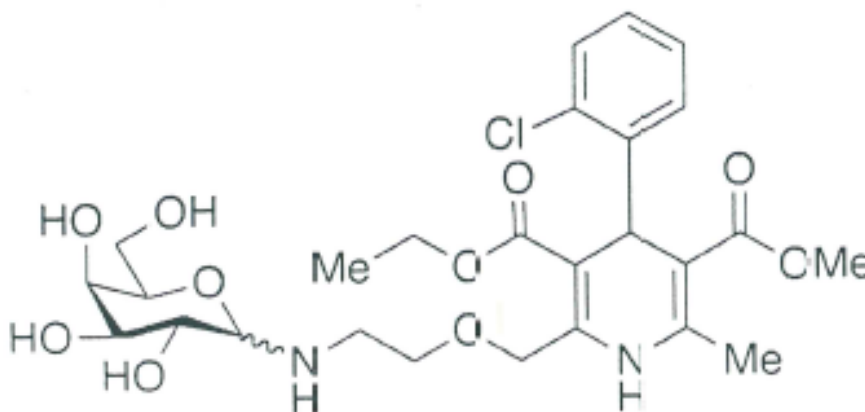


Рисунок 5.6 – Домішка амлодипіну глюкози/галактози

У зв'язку із наведеними вище даними сертифікату оригінального препарату, нормуванням монографії USP [128] на таблетки з амлодипіном, а також результатами дослідження стабільності, для розроблених комбінованих таблеток пропонується наступне нормування вмісту супровідних домішок амлодипіну: амлодипіну домішки А - не більше 1,0 %; будь-якої неідентифікованої домішки - не більше 0,2 %; сума домішок – не більше 2,0 %.

Визначення проводили методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29) на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором. Використовували колонки Waters Symmetry C18 розміром  $3,9 \times 150$  мм, з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи (наприклад, Purospher STAR розміром  $4,6 \times 150$  мм, з розміром часток 5 мкм, або Purospher STAR розміром  $4,0 \times 125$  мм, з розміром часток 5 мкм); в якості рухомої фази обрано суміш метанолу, ацетонітрилу та буферного розчину у співвідношенні (35:15:50). Детектування проводили за

довжини хвилі 237 нм, швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв та температура колонки 25 °С.

Методика розроблена на основі методик монографії Американської фармакопеї на амлодипін таблетки [131].

Хроматограму розчину порівняння, що містить амлодипіну домішку А наведена на рисунку 5.7.

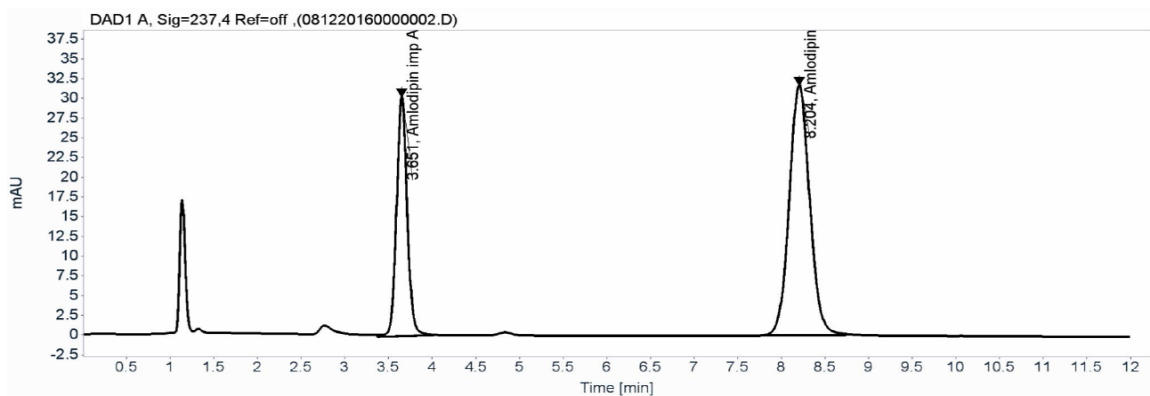


Рисунок 5.7 – Хроматограма розчину порівняння визначення домішок амлодипіну бесилату методом ВЕРХ

Хроматограму випробованого розчину наведено на рисунку 5.8.

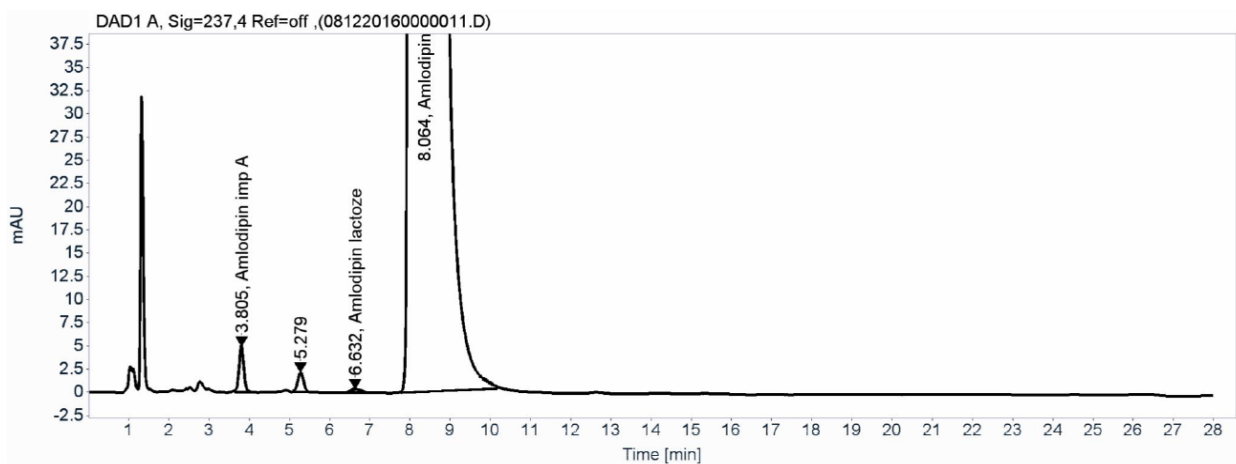


Рисунок 5.8 – Хроматограма випробовуваного розчину визначення домішок амлодипіну бесилату методом ВЕРХ



Молекула еналаприлу малеату містить три хіральні атоми вуглецю, а також активні кислотно-основні центри й тому може легко піддаватися процесам гідролізу, рацемізації, циклізації з утворенням неактивних продуктів – домішок. Супровідні домішки є продуктами деградації еналаприлу, що утворюються при неправильному зберіганні й неякісній упаковці (порушення температурного режиму, вологи) – еналаприлат (I) внаслідок гідролізу складноєфірної групи молекули еналаприлу (має низьку біодоступність при пероральному введенні) і дикетопіперазін (II) (продукт циклізації), яка оцінюється як специфічна фармакопейна домішка D на субстанцію еналаприлу малеату [159]. Еналаприл-лактон (суміш R- і S-диастереомерів) – продукт фотодеградації (фотолізу) еналаприлу, який був виявлений при впливі світла протягом 15 днів у таблетках еналаприлу [186]. Структурні формули показано на рисунку 5.9.

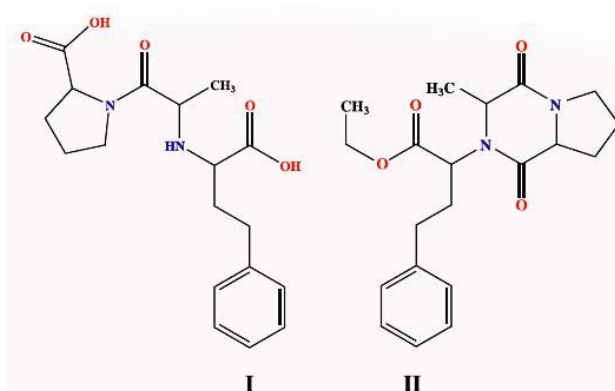


Рисунок 5.9 – Структурні формули супровідних домішок еналаприлу (I – еналаприлат, II – дикетопіперазін)

Згідно з хімічною структурою, еналаприлу малеат відноситься до гетероциклічних карбонових кислот, тобто в структурі присутній гетероцикл (а саме п'ятичленний гетероцикл з одним гетероатомом азоту) та карбоксильна група COOH. Для попередження циклізації еналаприлу, що є причиною утворення домішки II необхідно перетворити у неактивний радикал. Цього

досягнуто шляхом введення до складу таблеток стабілізатора, а саме кислоти лимонної безводної.

Для контролю якості вмісту супровідних домішок запропоновано наступну методику ВЕРХ, розроблену на основі методики монографії Американської фармакопеї на еналаприл таблетки [131]. Хроматографування проводили на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором з використанням колонки Grace Platinum C8-EPS розміром 4,6×250 мм з розміром часток 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи. В якості рухомої фази було обрано суміш буферного розчину рН 2,2 та ацетонітрилу у співвідношенні (75:25) (термін придатності рухомої фази 1 міс). Швидкість рухомої фази становила 2,0 мл/хв, детектування проводили за довжини хвилі 215 нм, температура колонки – 50 °С.

У зв'язку із нормуванням монографії USP [128] на таблетки з еналаприлу малеату, а також результатами дослідження стабільності, для розроблених комбінованих таблеток пропонується наступне нормування вмісту супровідних домішок еналаприлу: еналаприлату - не більше 1,5 %; еналаприлу дикетопіперазину - не більше 0,5 %; будь-якої неідентифікованої домішки – не більше 0,3 % та сума неідентифікованих домішок – не більше 1 %.

Хроматограми розчину порівняння та випробованого розчину наведено на рисунках 5.10 та 5.11.

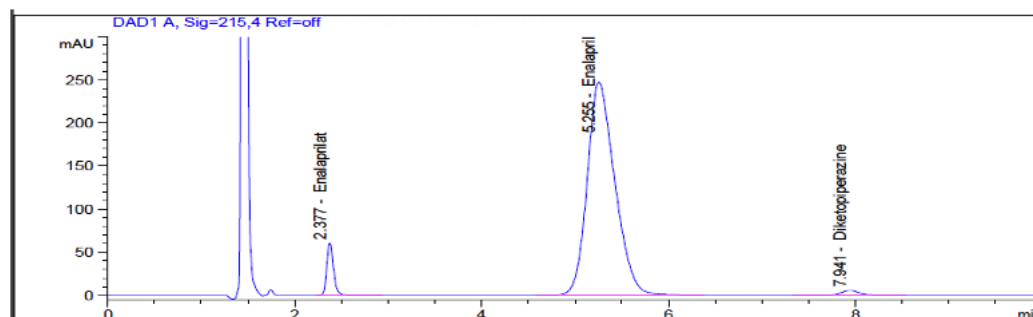


Рисунок 5.10 – Хроматограма розчину порівняння визначення домішок еналаприлу малеату методом ВЕРХ

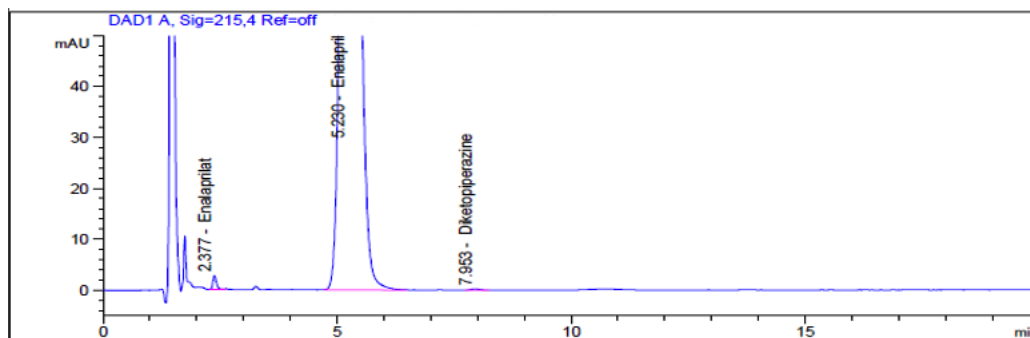


Рисунок 5.11 –Хроматограма випробовуваного розчину визначення домішок еналаприлу малеату методом ВЕРХ

*Кількісне визначення.* Контроль цього показника проводили методом ВЕРХ (рис. 5.9, 5.10) за хроматографічних умов методики «Супровідні домішки». Окремо визначали вміст кожного АФІ.

Хроматограми випробованих розчинів амлодипіну та еналаприлу малеату наведені на рисунках 5.12 та 5.13.

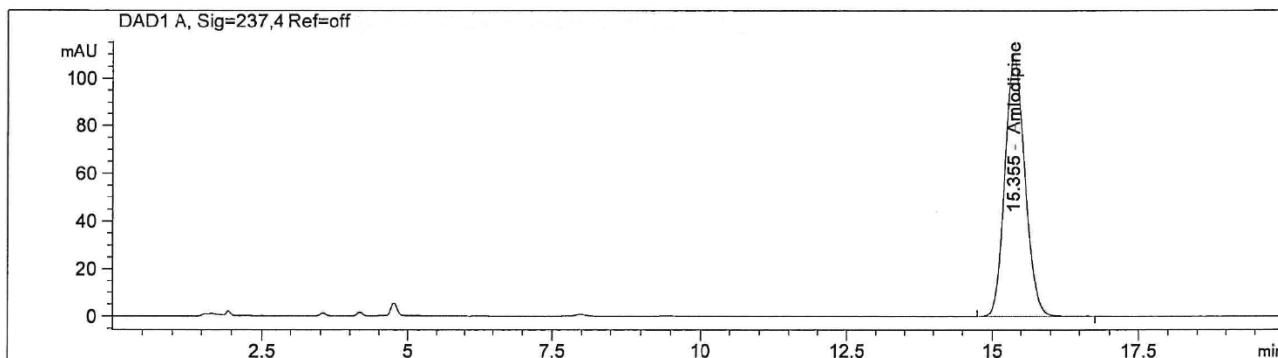


Рисунок 5.12 – Хроматограма випробовуваного розчину визначення амлодипіну

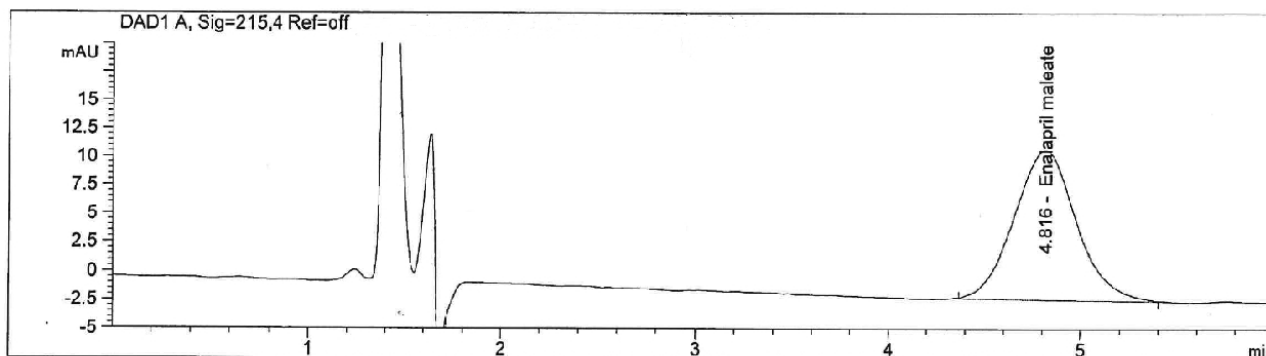


Рисунок 5.13 – Хроматограма випробовуваного розчину визначення еналаприлу малеату

Результати визначення кількісного вмісту амлодипіну та еналаприлу малеату у різних серіях таблеток наведені у таблиці 5.1 та 5.2.

Отримані значення метрологічних характеристик у табл. 5.1 та 5.2 свідчать про те, що результати кількісного визначення амлодипіну та еналаприлу малеату є точними та вірогідними. Кількісним критерієм якості розроблених таблеток за показником “Кількісний вміст амлодипіну та еналаприлу малеату” запропоновано інтервал від 4,75 мг до 5,25 мг кожного АФІ на одну таблетку. Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок про те, що всі результати знаходяться в межах запропонованого кількісного критерію якості.

Таблиця 5.1 – Результати кількісного визначення амлодипіну у препараті «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг»

Серія таблеток	Маса наважки, мг	Вміст амлодипіну, мг/табл.	Метрологічні характеристики
1	1600,2	5,02	$\bar{x} = 5,006$ $S = 0,0206$ $S^2 = 4,25 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = 9,21 \cdot 10^{-3}$ $S_r = 4,11 \cdot 10^{-3}$ $RSD = 0,41\%$ $\Delta\bar{x} = 0,0256$ $\bar{\varepsilon} = 0,51\%$
2	1600,4	5,03	
3	1599,5	4,98	
4	1600,1	5,00	
5	1600,0	5,00	

Таблиця 5.2 – Результати кількісного визначення еналаприлу малеату у препараті «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг»

Серія таблеток	Маса наважки, мг	Вміст еналаприлу, мг/табл.	Метрологічні характеристики
1	400,2	5,00	$\bar{x} = 5,026$ $S = 0,0791$ $S^2 = 6,25 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{x}} = 0,0354$ $S_r = 0,0157$ $RSD = 1,57\%$ $\Delta\bar{x} = 0,0982$ $\bar{\varepsilon} = 1,95\%$
2	400,5	5,10	
3	399,8	5,02	
4	400,3	5,10	
5	399,7	4,91	

*Мікробіологічна чистота.* Випробування проводили згідно з вимогами Ph.Eur. 2.6.12, 2.6.13, ДФУ, 5.1.4.

Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)  $10^3$  КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)  $10^2$  КУО/г. Відсутність *Escherichia coli* в 1 г. Всі досліджувані зразки таблеток амлодипіну з еналаприлом відповідали вимогам за показником «Мікробіологічна чистота» (Додаток Л).

Детальний опис цих методик наведений в Проєкті МКЯ (Додаток Г).

Запропонований проєкт МКЯ на таблетки Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг було апробовано в умовах Відділу аналітичної розробки АТ «Фармак» під керівництвом кандидата біологічних наук Кондратової Ю.А., акт апробації наведено в додатку Д.

### 5.3 Оцінка результатів дослідження стабільності таблеток амлодипіну з еналаприлом

Одним з основоположних напрямків системи забезпечення якості є вивчення стабільності. Це підтверджує відповідність розробленого засобу цільовому профілю препарату.

Згідно з Настановою 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» вивчення стабільності проводять, починаючи з ранніх етапів фармацевтичної розробки. За допомогою стресових випробувань можливо обґрунтувати вибір складу, технології та первинного упакування для лікарських засобів. Прискорені випробування дозволяють спрогнозувати термін придатності та оцінити поведінку препарату при порушенні умов зберігання та транспортування. Довгострокові випробування є найбільш значущим доказом якості лікарського препарату [176, 177].

Відомо, що еналаприлу малеат є хімічно нестабільний, високочутливий до факторів зовнішнього середовища, може піддаватися хімічним

перетворенням навіть у твердому стані в таблетках [160]. Значні втрати активності препаратів відбуваються під час зберігання вже готового продукту.

Лабільність субстанції вимагає не тільки особливостей складу (введення стабілізатора), спеціальної технології (проходження реакції нейтралізації еналаприлу малеату), а й особливих підходів до вибору упакування. Ці фактори були враховані при розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом. Поставлене завдання вирішували при використанні в якості первинного упакування плівку ламіновану полівінілхлоридом та поліамідом, а також фольгу алюмінієву лаковану. Готову лікарську форму Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг оптимального складу серії 4 упаковано в блістери № 10.

Препарат закладено для вивчення стабільності в кліматичні камери при прискорених (температура  $40 \pm 2$  °С, вологість  $75 \pm 5$  % RH) та довгострокових (температура  $25 \pm 2$  °С, вологість  $60 \pm 5$  % RH) умовах зберігання. За рекомендаціями Настанови 42-3.3:2004 дослідження стабільності проводили після 3, 6, 9, 12, 18 та 24 місяців зберігання згідно з розробленими методиками контролю якості. Результати дослідження стабільності засобу Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг наведено у додатку Ж.

За результатами дослідження стабільності після 3 і 6 місяців зберігання за прискорених умов усі показники якості знаходилися в межах допустимих норм і відповідали вимогам нормативної документації. Для підтвердження дослідження продовжували за довгострокових умов зберігання 24 місяці. Отримані дані відповідали за всіма показниками якості. Це дозволило встановити термін придатності досліджуваного препарату – 2 роки при зберіганні в оригінальному упакуванні при температурі не вище 25 °С.

Оскільки розроблений засіб рекомендовано приймати по 1 таблетці на добу тривало, доцільно запропонувати упакування на 1 місяць застосування, тобто у вторинне упакування вкладати по 3 блістери.

На основі проведених експериментальних досліджень розроблено засіб «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг № 30», новизна якого підтверджена патентом, показаним у додатку З.

### *Висновки до розділу 5*

1. Було розроблено методику для дослідження кінетики вивільнення амлодипіну та еналаприлу із розробленого ЛЗ у порівнянні з референтними монопрепаратами Норваск®, таблетки по 5 мг, Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Німеччина (амлодипіну бесилат) та Берліприл®5, таблетки по 5 мг, Berlin-Chemie Ah, Німеччина (еналаприлу малеат). Для кількісної оцінки діючих речовин амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату було розроблено методику з одночасним визначенням даних АФІ, з використанням методу ВЕРХ.

2. Розроблено проєкт МКЯ та специфікацію для контролю якості комбінованого лікарського засобу Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг на основі сучасних фармакопейних вимог, отриманих фармако-технологічних і фізико-хімічних характеристик. Контроль якості розроблених таблеток проводили за такими показниками: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність дозованих одиниць, розчинення, супровідні домішки, кількісне визначення та мікробіологічна чистота. Дослідження кількісного визначення АФІ, однорідності дозованих одиниць, розчинення, супровідних домішок проводили за допомогою методик ВЕРХ.

3. Досліджено стабільність таблетованого ЛЗ Амлодипін з еналаприлом 5 мг/5 мг при прискорених та довгострокових умовах зберігання. На основі отриманих результатів вивчення стабільності встановлено термін зберігання – 2 роки при зберіганні в оригінальному упакуванні при температурі не вище 25 °С

Результати експериментальних досліджень, наведені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [174, 175, 176, 177].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розроблено, науково обґрунтовано та експериментально підтверджено склад, технологію та методи аналізу ЛЗ Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг, таблетки з антигіпертензивною дією.

1. Опрацьовано та упорядковано джерела літератури щодо найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. Показано особливості поєднання кардіоваскулярних ЛЗ. Встановлено, що розробка вітчизняного комбінованого препарату для лікування АГ має наукову значущість, оскільки АГ потребує сучасного медикаментозного лікування для досягнення цільових показників артеріального тиску. Проаналізовано розробку твердих ЛЗ, які застосовуються при лікуванні серцево-судинних захворювань і встановлено, що всебічне дослідження ДР, активних фармацевтичних інгредієнтів, а також їх взаємодії дозволяє встановити оптимальний склад ЛЗ.

2. Проведено комплексні маркетингові дослідження комбінованих препаратів з групи С Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (за АТС класифікацією) в 39 країнах світу. При систематизації даних встановлено, що найбільш наповненою комбінованими препаратами є група C09 Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему у всіх досліджуваних країнах. Під час аналізу лікарських засобів встановлено перелік препаратів, які не мають аналогів в Україні. До них відноситься комбінація амлодипіну з еналаприлом. Також виділене перспективне поєднання даних діючих речовин у дозуванні 5 мг/5 мг.

3. Досліджено основні властивості АФІ та описано основні групи ДР. Доведено доцільність введення стадії вології грануляції при виготовленні досліджуваного ЛЗ Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг. Представлено сучасні методи фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень, що були використані при фармацевтичній розробці таблеток амлодипіну з еналаприлом.



4. На основі теоретичних даних про референтні препарати Норваск® та Берліприл® розроблено цільовий профіль ЛЗ Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг та встановлено критичні показники якості. Проведено оцінку ризиків при виготовленні досліджуваного препарату. Результати дослідження розробки складу дозволили оновити ризики варіабельності формуляції.

5. За допомогою елементів QbD, а саме методу математичного планування на основі гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку, методу випадкового балансу, регресійного аналізу та штучних нейронних мереж розроблено оптимальний якісний і кількісний склад таблеток Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг. Вивчено та обґрунтовано вплив 6 груп допоміжних речовин, а також підтверджена доцільність використання технології виготовлення таблеток методом пресування з попереднім гранулюванням. Встановлено оптимальний склад в розрахунку на 1 таблетку: амлодипіну бесилату 6,95 мг, еналаприлу малеату 5,01 мг, натрію кроскармелози 4,318 мг, кальцію дигідрофосфату безводного 166,381 мг, повідону K17 – 7 мг, кислоти лимонної безводної 5,341 мг, аеросилу 200 – 2 мг, тальку – 1,5 мг та натрію стеарилфумарату 1,5 мг.

6. Проведено дослідження впливу параметрів пресування на показники якості таблеток Амлодипіну з еналаприлом, 5 мг/5 мг. Встановлено, що зусилля тиску пресування 12,5 кН є оптимальним, що підтверджується проведеною кінетикою розчинення АФІ таблеток амлодипіну з еналаприлом у порівнянні із референтними монопрепаратами Норваск® (амлодипіну бесилат) та Берліприл® (еналаприлу малеат). Розроблено проєкт промислового технологічного регламенту на виробництво таблеток Амлодипін з еналаприлом, 5 мг/5 мг, технологія яких включає стадії: приготування розчину зволожувача, змішування, зволоження та гранулювання компонентів, сушку грануляту, опудрювання, таблетування та пакування. Технологію препарату апробовано та впроваджено у промислове виробництво АТ «Фармак» (Акт впровадження від 10.08.2022).

7. Було розроблено методику з використанням методу ВЕРХ для дослідження кінетики вивільнення амлодипіну та еналаприлу із розробленого ЛЗ у порівнянні з референтними монопрепаратами Норваск®, (амлодипіну бесилат) та Берліприл®5 (еналаприлу малеат). Розроблено проєкт МКЯ та специфікацію для контролю якості комбінованого лікарського засобу Амлодипін з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг із використанням ВЕРХ та мікробіологічних випробувань (Акт апробації від 10.08.2022). Дослідження стабільності при прискорених та довгострокових умовах зберігання показало, що таблетки з експериментально обґрунтованим якісним і кількісним складом відповідають вимогам специфікації. На основі отриманих результатів запропоновано термін зберігання таблеток протягом 2-х років при температурі не вище 25 °С.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW. & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee American Heart Association Circulation. 2020;141(9):e139-596.
2. Pinto IC, Martins D. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. Journal of Cardiovascular Medicine and Therapeutics. 2017;1(2):1-7.
3. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension: a review of prevalence, risk factors, impact, and management. Circulation Research. 2019;124:1124-40.
4. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Sacco AP, Dell'Avvocata F, Rigatelli G, et al. Fixed-dose triple combination of antihypertensive drugs improves blood pressure control: From clinical trials to clinical practice. Adv Ther [Internet]. 2017;34(4):975-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-017-0511-1>.
5. Guerrero-García C, Rubio-Guerra F. Combination therapy in the treatment of hypertension. Drugs Context [Internet]. 2018;7:1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.7573/dic.212531>.
6. Pongpanich P, Pitakpaiboonkul P, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. Int Urol Nephrol [Internet]. 2018;50(12):2261-78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-018-1991-x>.
7. Ku E, McCulloch CE, Vittinghoff E, Lin F, Johansen KL. Use of antihypertensive agents and association with risk of adverse outcomes in chronic kidney disease: Focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin

receptor blockers. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018;7(19). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.009992>.

8. Desai D, Wang J, Wen H, Li X, Timmins P. Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. *Pharm Dev Technol* 2013;18:1265-76. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.660699>.

9. Almukainzi M. Assessment of oral solid dosage forms administration manner and acceptability. *Pharmacia*. 2021;68:393-400.

10. Politis N, Colombo S, Colombo P, Rekkas G. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(6):889-901.

11. Dhoot AS, Fernandes GJ, Naha A, Rathnanand M, Kumar L. Design of experiments in pharmaceutical development. *Pharm Chem J*. 2019;53(8):730-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11094-019-02070-4>.

12. Грошовий ТА, Павлюк БВ, Чубка МБ, Демчук МБ, Найда ЮВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 4. Використання методу “Якість шляхом розробки” (QbD) при оптимізації складу та технології таблетованих лікарських засобів. *Фармацевт. часопис* 2021;(2):97-108. Доступно на: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12153>.

13. Gavan A, Porfire A, Marina C, Tomuta I. Formulation and pharmaceutical development of quetiapine fumarate sustained release matrix tablets using a QbD approach. *Acta Pharm* [Internet]. 2017;67(1):53-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/acph-2017-0009>.

14. Lee S-H, Kim J-K, Jee J-P, Jang D-J, Park Y-J, Kim J-E. Quality by Design (QbD) application for the pharmaceutical development process. *J Pharm Investig* [Internet]. 2022;52(6):649-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40005-022-00575-x>.

15. Mohurle MSM, J. Asnani MDA, R. Chaple DD, Kurian MJ, G. Bais MA. Quality by design (QbD): An emerging trend in improving quality and

development of pharmaceuticals. Saudi J Med Pharm Sci [Internet]. 2019;05(12):1132-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.36348/sjmps.2019.v05i12.019>.

16. ICH Q8 (R2) pharmaceutical development. In: Workshop: Quality by Design in Pharmaceutical. 2009. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>

17. International Council for Harmonization guidelines Q9, Q10; ICH Harmonised Tri-partite Guideline. 2009. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

18. Jagannathan R, Patel SA, Ali MK, Narayan KMV. Global updates on cardiovascular disease mortality trends and attribution of traditional risk factors. Curr Diab Rep [Internet]. 2019;19(7):44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-019-1161-2>.

19. Целуйко В. Реалії лікування артеріальної гіпертензії в Україні: результати когортного дослідження СИСТЕМА-2. Український кардіологічний журнал. 2018;25(1):13-20.

20. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. Journal of the American college of cardiology. 1990;70(1):1-25.

21. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. Acta Clin Belg [Internet]. 2014;69(6):407-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1179/2295333714Y.0000000069>.

22. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Український кардіологічний журнал. 2016;(3):5-14.

23. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. Canadian Journal of Cardiology. 2018;34(5):506-25.

24. Pena MSB, Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low- and middle-income countries. *Cardiology clinics*. 2017;35(1):71-86.

25. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air pollution and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17):2054-70.

26. Sajja GS, Mustafa M, Phasinam K, Kaliyaperumal K, Ventayen RJM, Kassanuk T. Towards application of machine learning in classification and prediction of heart disease. In: 2021 Second International Conference on Electronics and Sustainable Communication Systems (ICESC). IEEE; 2021. p. 1664-9.

27. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Marešová V, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* [Internet]. 2017;69(6):1113-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08729>.

28. Іпатов АВ, Лисунець ОМ, Ханюкова ІЯ, Ткаченко ЮВ, Овдій МО, Зубко ІМ, Бірець Н, Волкова ЛВ. Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016 рр.). *Буковинський медичний вісник*. 2017;21(2 (1)):197-202.

29. Cardiovascular diseases /World Health Organization [Electronic resource]. 2019. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/>.

30. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(21):2009-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1600175>.

31. Купновицька І, Фітковська І, Клименко В, Губіна Н. Диференційована фармакотерапія артеріальної гіпертензії у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини. *Буковинський медичний вісник*. 2016;20(2(78)):60-3.

32. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018;129:95-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.003>.
33. Березін ОЄ. Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією. *Укр. Мед. Часопис*. 2016;(4(114):51-5.
34. Дячук ДД., Мороз ГЗ., Гідзинська ІМ., Ласиця ТС. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему. *Український кардіологічний журнал*. 2018;(1):91-101.
35. Nandhini S. Essential hypertension-a review article. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014;6(9):305-7.
36. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(4):223-37.
37. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387:435-43.
38. Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Frontiers in physiology*. 2014;5:227.
39. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Pathophysiology of Portal Hypertension [Internet]. *The Liver*. Wiley; 2020. p. 659-69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119436812.ch51>.
40. Косова ВЮ, Медведев ИИ. Современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и классификацию артериальной гипертензии. *Вестник науки и образования*. 2019;9-1(63):87-90.
41. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary hypertension: Discovering the underlying cause. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):453-61.
42. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *Bmj*. 2001;(322(7291)):912-6.

43. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117(8):662-75.
44. Blaustein MP, Leenen FHH, Chen L, Golovina VA, Hamlyn JM, Pallone TL, et al. How NaCl raises blood pressure: a new paradigm for the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2012;302(5):H1031-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00899.2011>.
45. Hall JE, Granger JP, Carmo JM, Silva AA, Dubinon J, George E, et al. Hypertension: Physiology and Pathophysiology [Internet]. *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2012. p. 2393-442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c110058>.
46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2013;17(2):69-168.
47. Lopatowska P, Mlodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Banach M, Malyszko J. Adhering to the principles of clinical pharmacology-the correct fixed combinations of antihypertensive drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(2):165-70.
48. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018; 115(33-34):557-568.
49. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
50. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8): Report from the panel members appointed to the eighth



joint national committee (JNC 8). JAMA [Internet]. 2014;311(5):507-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.

51. Коваль СМ, Снігурська ІО. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. Раціональна фармакотерапія. 2019;1-2(50-51):11-8.

52. Матова ОО, Міщенко ЛА, Кучменко ОБ. Вплив багатокomпонентної терапії на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. 2022;28(5):41-3.

53. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;4(4):CD001841. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001841.pub3>.

54. Ayers K, Byrne LM, Dematteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. Hypertension. 2012;59(4):893-8.

55. Лютай МІ, Голікова ІІ. Ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією різного ступеня. УКЖ. 2021;28(5):24-8.

56. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. JRSM Cardiovasc Dis [Internet]. 2017;6:204800401668721. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2048004016687211>.

57. Kobalava ZD, Kolesnik EL, Shavarova EK, Goreva LA, Karapetyan LV. Effectiveness of indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with isolated systolic hypertension: post-hoc analysis of the ARBALET study. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2022;22(1):85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-022-02514-y>.

58. Gottwald-Hostalek U, Li L, Montenegro P. Bisoprolol/amlodipine combination therapy improves blood pressure control in patients with essential hypertension following monotherapy failure. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2016;32(10):1735-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1205573>.

59. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, Gentile G, Pinzagli MG, Aita A, et al. European and US guidelines for arterial hypertension: similarities and differences. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2019;63:3-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.016>.

60. Сіренко ЮМ, Торбас ОО. Терапія комбінацією периндоприлу/індапаміду/амлодипіну з точки зору оновлених рекомендацій і настанов. *Артеріальна гіпертензія*. 2020;13(1):27-36.

61. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2017;71:e13-115.

62. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;1(1):CD002003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002003.pub5>.

63. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017;69(24):2885-96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>.

64. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJ, Van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(1):21-8.

65. White BM, Anderson SL, Marrs JC. Antihypertensive prescribing patterns and hypertension control in females of childbearing age. *Am J Health Syst*

Pharm [Internet]. 2021;78(14):1317-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxab162>.

66. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;(8).

67. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European heart journal*. 2017;38(24):1883-90.

68. Яковлєва ЛВ, Скришевська АВ, Музика НЯ. Аналіз основних соціально-економічних характеристик інгібіторів АПФ та тенденції їх споживання в Україні. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018;(2(55)):41-8.

69. Bakhle YS. How ACE inhibitors transformed the renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020;177(12):2657-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15045>.

70. Todd PA, Goa KL. Enalapril: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs* [Internet]. 1992;43(3):346-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199243030-00005>.

71. Abernethy DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* [Internet]. 1992;80(1):31-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000175050>.

72. Chi C, Tai C, Bai B, Yu S, Karamanou M, Wang J, et al. Angiotensin system blockade combined with calcium channel blockers is superior to other combinations in cardiovascular protection with similar blood pressure reduction: A meta-analysis in 20,451 hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2016;18(8):801-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jch.12771>.

73. Ahsan SF, Khan MF. Physicochemical properties and pharmacology of Amlodipine Besylate: a brief review. *Baqai Journal of Health Sciences*. 2017;20(2):27-31.

74. Koraćević GP, Dakić SS, Veličković-Radovanović RM, Apostolović SR, Krstić NH, Tasić IS, et al. Amlodipine as an antiischemic drug is superior to long acting nitrates. *Open Medicine*. 2014;10(1):50-56.
75. Fares H, DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart* [Internet]. 2016;3(2):e000473. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000473>.
76. Jung-Cook H, Mayet-Cruz L, Girard-Cuesy ME. Comparative in vitro dissolution and in vivo bioavailability of commercial amlodipine tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2018;17(9):1685-91.
77. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* [Internet]. 2014;32(7):1478-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.000000000000195>.
78. Bulpitt CJ, Beckett NS, Peters R, Leonetti G, Gergova V, Fagard R, et al. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens* [Internet]. 2012;26(3):157-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2011.10>.
79. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacological research*. 2014;88:12-9.
80. Hermida N, Balligand J-L. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: The role of statins. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2014;20(8):1216-37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2013.5537>.
81. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep medicine reviews*. 2017;33:4-16.
82. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free radical biology and medicine*. 2018;119:108-14.

83. Gradman AH. Strategies for combination therapy in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2012;21(5):486-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mnh.0b013e328356c551>.

84. Leggio M, Fusco A, Loreti C, Limongelli G, Bendini MG, Mazza A, et al. Fixed and low-dose combinations of blood pressure-lowering agents: For the many or the few? *Drugs* [Internet]. 2019;79(17):1831-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01209-7>.

85. Burnier M. Antihypertensive combination treatment: State of the art. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2015;17(7):51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0562-0>.

86. Saklayen MG, Deshpande NV. Timeline of history of hypertension treatment. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2016;3:3. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2016.00003>.

87. Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science*. 2018;14(5):1125-36.

88. Базилевич АЯ. Аналіз призначення лікарями-терапевтами гіпотензивних препаратів на амбулаторно-поліклінічному етапі. *Запорожский медицинский журнал*. 2015;(5):78-81.

89. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(5):CD003824. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>.

90. Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(4).

91. Zhang F, Liu H, Liu D, Liu Y, Li H, Tan X, et al. Effects of RAAS inhibitors in patients with kidney disease. *Current hypertension reports*. 2017;19(9):1-7.

92. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J*

Inflam [Internet]. 2014;2014:1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/689360>.

93. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: a review and update. *American journal of hypertension*. 2016;29(10):1130-7.

94. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Bardin T. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*. 2015;33:1729-41.

95. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – Overview and meta-analyses. *J Hypertens* [Internet]. 2015;33(2):195-211. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000000447>.

96. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64.

97. Sobngwi E, Mfeukeu-Kuate L, Kouam M, Tankeu AT, Nganou-Gnindjio CN, Hamadou B, et al. Short-term effects of perindopril-amlodipine vs perindopril-indapamide on blood pressure control in sub-Saharan type 2 diabetic individuals newly diagnosed for hypertension: A double-blinded randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;21(7):1002-8.

98. Abdellatif AA. Role of single-pill combination therapy in optimizing blood pressure control in high-risk hypertension patients and management of treatment-related adverse events. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(10):718-26.

99. Borghi C, Morbini M, Cicero AF. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015;16(5):390-9.

100. Ishii N, Matsumura T, Shimoda S, Araki E. Anti-atherosclerotic potential of dihydropyridine calcium channel blockers. *J Atheroscler Thromb*

[Internet]. 2012;19(8):693-704. Available from: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.12450>.

101. Omboni S, Volpe M. Management of arterial hypertension with angiotensin receptor blockers: Current evidence and the role of olmesartan. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2018;36(6):e12471. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1755-5922.12471>.

102. Rienzo M, Saraiva JFK, Nogueira PR, Gomes EP de SG, Moretti MA, Ferreira JFM, et al. Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos com doença coronariana. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2009;92(3):183-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2009000300004>.

103. Liu L, Zhang Y, Liu G. The felodipine event reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo-controlled trial in chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2157-72.

104. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106:2422-7.

105. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649-59.

106. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, Vaudo G, Reboldi G. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(14):1713-23.

107. Al-Gobari M, Khatib CE, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2013;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-13-52>.

108. Richards TR, Tobe SW. Combining other antihypertensive drugs with  $\beta$ -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(5):42-6.

109. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and  $\beta$ -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;79(5):733-43.

110. Rochlani Y, Khan MH, Banach M, Aronow WS. Are two drugs better than one? A review of combination therapies for hypertension. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2017;18(4):377-86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1288719>.

111. Frishman WH, Hainer JW, Sugg J, Group M-FS. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the metoprolol succinate-felodipine antihypertension combination trial (M-FACT). *Am J Hypertens*. 2006;19(4):388-95.

112. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Libr* [Internet]. 2017;2017(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002003.pub5>.

113. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9638):547-53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2).

114. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies: Results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* [Internet]. 2011;123(10):1098-107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.964171>.

115. Ziff OJ, Covic A, Goldsmith D. Calibrating the impact of dual RAAS blockade on the heart and the kidney - balancing risks and benefits. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2016;70(7):537-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12803>.



116. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012;344(jan09 1):e42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e42>.

117. Mallat SG. What is a preferred angiotensin II receptor blocker-based combination therapy for blood pressure control in hypertensive patients with diabetic and non-diabetic renal impairment? *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2012;11(1):32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-32>.

118. Ляпунов М, Безугла О, Тахтаулова Н, Підпружников Ю, Загорій В, Кузнецов А, та ін. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ: Моріон; 2020. 338 с.

119. Dierynck B, Joos P. Research and development costs of new drugs. *JAMA* [Internet]. 2020;324(5):516. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8642>.

120. Shaikh R, O'brien DP, Croker DM, Walker GM. The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms. In: *Computer Aided Chemical Engineering*. Elsevier; 2018. p. 27-65.

121. Gaikwad SS, Kshirsagar SJ. Review on Tablet in Tablet techniques. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2020;9(1):1-7.

122. Nyol S, Gupta MM. Immediate drug release dosage form: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2013;3(2):155-61.

123. De Villiers MM. Oral conventional solid dosage forms: powders and granules, tablets, lozenges, and capsules. In: *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*. CRC press; 2021. p. 279-331.

124. Harbir K. Processing technologies for pharmaceutical tablets: A review. *IRJP*; 2012;3(7):20-3.

125. Fonteyne M, Vercruyssen J, De Leersnyder F, Van Snick B, Vervaet C, Remon JP, et al. Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms. *Trends Analyt Chem* [Internet]. 2015;67:159-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2015.01.011>.

126. Roggo Y, Pauli V, Jelsch M, Pellegatti L, Elbaz F, Ensslin S, et al. Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2020;179(112971):112971. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112971>.

127. European pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2016. 4034 p.

128. The United States Pharmacopeia. 41 ed. (NF36). Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2018. 8228 p.

129. Kar M, Chourasiya Y, Maheshwari R, Tekade RK. Current Developments in Excipient Science. In: *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier; 2019. p. 29-83.

130. Singh SK, Sameer AA. Development and characterization of sublingual tablet of Lisinopril. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2012;2(3):S1711-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2221-1691\(12\)60483-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2221-1691(12)60483-3).

131. El-Nabarawi MA, Tayel SA, Soliman NA, Abo Enin HA. Development and evaluation of fixed dose bi therapy sublingual tablets for treatment stress hypertension and anxiety. *J Pharm Bioall Sci* 2013;5:191-201.

132. Srivastava P, Malviya R. Formulation development and evaluation ofatenolol fast disintegrating tablets for treatment of hypertension. *JChrDD*. 2010;1:36-42.

133. Husseiny RA, Abu Lila AS, Abdallah MH, El-ghamry HA. Fast disintegrating tablet of Valsartan for the treatment of pediatric hypertension: In vitro and in vivo evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2018;43:194-200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.10.014>.

134. Kharshoum RM, Ali AA. Development of Sublingual tablets of Bisoprolol Hemifumarate/Hydroxypropyl-[beta]-Cyclodextrin Complex for Potential treatment of Angina Pectoris. *International Journal of Drug Delivery*. 2012;4(4):484-91.

135. Musuc AM, Anuta V, Atkinson I, Popa VT, Sarbu I, Mircioiu C, et al. Development and characterization of orally disintegrating tablets containing a

captopril-cyclodextrin complex. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020;12(8):744. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12080744>.

136. Tawfeek HM, Faisal W, Soliman GM. Enalapril maleate orally disintegrating tablets: tableting and in vivo evaluation in hypertensive rats. *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2018;23(5):496-503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10837450.2017.1329318>.

137. Jupally K, Pavani A, Reddy R, Habibuddin H. Development, characterisation and in vitro evaluation of buccoadhesive bilayered tablets for the treatment of hypertension. *Pharmatutor* [Internet]. 2015;3(1):58-67. Available from: <http://www.pharmatutorjournal.com/index.php/pt/article/view/247>.

138. Anjibabu Y. Design and development of buccoadhesive tablets of verapamil hydrochloride. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 2015;3(1):32-6.

139. Venkatesh DN, Rajeshkumar R, Huy RNA. Formulation development and in vitro evaluation of buccal tablets of ramipril. *Mater Sci For* [Internet]. 2020;987:83-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.4028/www.scientific.net/msf.987.83>.

140. Dighe PP, Tank HM. Formulation development and statistical optimization of a bilayer tablet of bosentan monohydrate and sildenafil citrate in management of pulmonary arterial hypertension. *Int J Appl Pharm* [Internet]. 2019;239-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2019v11i2.30927>.

141. Ryakala H, Dineshmohan S, Ramesh A, Gupta VRM. Formulation and in vitro evaluation of bilayer tablets of nebivolol hydrochloride and nateglinide for the treatment of diabetes and hypertension. *J Drug Deliv* [Internet]. 2015;2015:827859. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/827859>.

142. Darekar AB, Jadhav SN, Saudagar RB. Design Development and Evaluation of Bilayer Tablet Using Eprosartan Mesylate for the Treatment of Hypertension. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*. 2017;8(4):328-37.

143. Maddiboyina B, Hanumanaik M, Nakkala RK, Jhawat V, Rawat P, Alam A, et al. Formulation and evaluation of gastro-retentive floating bilayer tablet for the treatment of hypertension. *Heliyon* [Internet]. 2020;6(11):e05459. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05459>.

144. Iswariya VT, Rao AHP, Babu VL, Hadi MA, Rao AS. Formulation and Evaluation of Bilayer Tablet of Amlodipine and Metoprolol in the Treatment of Hypertension. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2014;28(1):111-8.

145. Ghadi R, Garse D, Dand D, Vilasrao Kadam N. Design and evaluation of novel bi-layered tablet for the effective treatment of hypertension. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;3:1530-43.

146. Nishanth I. Formulation Development and Evaluation of Bilayer Tablets of Telmisartan for Immediate Release and Metformin Hydrochloride for Sustained Release. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage forms and Technology*. 2013;5:139-44.

147. Kannan K, Krishna R, Manikandan M, Selvamuthukumar S, Manavalan R. Development and Evaluation of Valsartan Film Coated Tablets. K.Kannan et al. *J Pharm Sci & Res*. 2012;4(6):1866-71.

148. Тарапон КВ, Бегей НС, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів у формі таблеток. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво»; 23-25 лист 2022; Суми, Україна. Суми: Сумський державний університет; 2022. с. 251-255.

149. Gupta MM. Formulation Development And Evaluation Of Immediate Release Tablet of Anti Hypertensive Drug Olmesartan Medoxomile. *The Pharma Innovation*. 2013;2(3):68-79.

150. Danao K. Formulation and evaluation of controlled release metoprolol succinate matrix tablet using natural waxes for the management of hypertension. *J Med Pharm Allied Sci* [Internet]. 2022;11(3):4851-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.55522/jmpas.v11i3.2336>.

151. Sarwar S, Hossain MS. Development and evaluation of sustained release losartan potassium matrix tablet using kollidon SR as release retardant. *Braz J Pharm Sci* [Internet]. 2012;48(4):621-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s1984-82502012000400005>.

152. Kiran Kumar GB, Rao T, Ahmed M, Joshi V. Development and evaluation of chitosan based oral controlled matrix tablets of losartan potassium. *Int J Pharm Investig* [Internet]. 2012;2(3):157. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/2230-973x.104399>.

153. Das U, Halder S, Kabir AKL, Or Rashid H, Rouf ASS. Development and in vitro Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Indapamide from Methocel® K15 MCR and K100 LVCR. *Dhaka Univ J Pharm Sci* [Internet]. 2012;10(2):87-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.3329/dujps.v10i2.11785>.

154. Sharma N, Upadhyay PK. Development and characterization of controlled release tablet bearing anti hypertensive drug. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2022;9:623-37.

155. Kanwal U, Ishtiaq S, Mukhtar S, Bukhari NI. Combined Amlodipine Besylate-Simvastatin Matrix Tablet Formulation for Co-Occurring Hypertension and Dyslipidemia. *An eBook on Vascular Diseases*. MedDocs Publishers. 2021;3:16-22.

156. Raju T. Development and Evaluation of press coated tablets of Carvedilol using solid dispersion prepared by spray drying technique. *Asian J Pharm Technol* [Internet]. 2018;8(3):123. Available from: <http://dx.doi.org/10.5958/2231-5713.2018.00020.x>.

157. Sayyad FJ, Tulsankar SL, Kolap UB. Design and development of liquisolid compact of candesartan cilexetil to enhance dissolution. *J Pharm Res* [Internet]. 2013;7(5):381-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jopr.2013.05.012>.

158. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Етапи проведення дослідження для розробки твердих лікарських засобів. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів.

Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 23-24 вер. 2020; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2020. с.67.

159. Державна Фармакопея України: в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків; 2015.

160. Verbeeck RK, Kanfer I, Löbenberg R, Abrahamsson B, Cristofolletti R, Groot DW, et al. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Enalapril. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;106(8):1933-43.

161. Groshoviy TA, Marcenjuk VP, Kucherenko LP, Bron's'ka LB, Gureeva SM. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: Укрмедкнига; 2008. 368 с.

162. Ruban OA, Kolisnik TE, Slipchenko GD. Застосування методу математичного планування експерименту при оптимізації складу та технології матриксних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці. *Фармацевтичний часопис*. 2018;2:41-7.

163. Gureeva SM. Розробка складу та технології таблеток валацикловіру гідрохлориду. *Фармацевтичний часопис*. 2015;2:26-31.

164. Das PJ, Preuss C, Mazumder B. Artificial Neural Network as Helping Tool for Drug Formulation and Drug Administration Strategies. In: *Artificial Neural Network for Drug Design, Delivery and Disposition*. Academic Press; 2016. p. 263-76.

165. Behei NS, Tryhubchak OV. Marketing research of combined drugs for treatment of cardiovascular diseases. *Čes. slov. Farm*. 2023;71:239-44.

166. Begay NS. Маркетингові дослідження комбінованих лікарських засобів, які впливають на серцево-судинну систему. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики»; 21 бер. 2019; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2019. с. 237-8.

167. Tarapon KB, Begay NS, Nayda YV. Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці

заснування Дня фармацевтичного працівника України; 19-20 вер. 2019; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2019. с. 132-4.

168. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Використання методів математичного планування експерименту при фармацевтичній розробці. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 15-17 квіт. 2019; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2019. с. 210.

169. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодипіну з еналаприлом. Фармацевтичний журнал. 2020;1:41-53.

170. Бегей НС, Лисенко ОС. Особливості використання допоміжних речовин при розробці комбінованих таблеток. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології»; 18 листоп. 2018; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2018. с. 237-8.

171. Behei N, Tryhubchak O, Pryymak B. Development of Amlodipine and Enalapril Tablets Based on QbD Using an Artificial Neural Networks. Pharmacia. 2022;69(3):779-89.

172. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом. Український біофармацевтичний журнал. 2020;2(63):24-9.

173. ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності. Київ: МОЗ України; 2020. Доступно на: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/11/nastanova-bioekvivalentnosti-nakaz-06.11.2020-%E2%84%96-2538.pdf>

174. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження профілів розчинення таблеток амлодипіну з еналаприлом. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;132(3):68-75.

175. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Розробка методів контролю якості та вивчення стабільності таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету; 10 вер 2021; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2021. с. 56-8.

176. Тарапон КВ, Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження стабільності та визначення терміну придатності таблеток німесулідіду з пролонгованим вивільненням і таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції; 11-12 лист. 2021; Харків, Україна. Харків: НФаУ, 2021. с. 206-7.

177. Тригубчак КВ, Бегей НС, власники патенту. Спосіб виготовлення таблеток амлодипіну з еналаприлом. Патент України 151342. 6 лип. 2022. 4 с.

178. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 27-28 вер. 2018; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2018. с. 136-8.

179. Тригубчак ОВ, Грошовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. Фармацевтичний часопис. 2018;2:102-10.

180. Грошовий ТА, Демчук МБ, Маланчук НВ, Бегей НС, Тарапон КВ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських засобів. Матеріали Х Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича; 10-11 трав. 2023; Харків, Україна. Харків: Національний фармацевтичний університет; 2023. с. 64-5.



## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

1. Тригубчак ОВ, Groшовий ТА, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток. Фармацевтичний часопис. 2018;2:102-10.
2. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодипіну з еналаприлом. Фармацевтичний журнал. 2020;1:41-53.
3. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом. Український біофармацевтичний журнал. 2020;2(63):24-29.
4. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження профілів розчинення таблеток амлодипіну з еналаприлом. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;132(3):68-75.
5. Behei N, Tryhubchak O, Pryumak B. Development of Amlodipine and Enalapril Tablets Based on QbD Using an Artificial Neural Networks. Pharmacia. 2022;69(3):779-789. **SCOPUS (Q3)**
6. Behei NS, Tryhubchak OV. Marketing research of combined drugs for treatment of cardiovascular diseases. Ceska a Slovenska Farmacie. 2023;72:79-94. **SCOPUS (Q3)**
7. Тригубчак КВ, Бегей НС, власники патенту. Спосіб виготовлення таблеток амлодипіну з еналаприлом. Патент України 151342. 6 лип. 2022. 4 с.
8. Тригубчак ОВ, Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Порівняльна характеристика методів отримання таблетованих лікарських препаратів. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 27-28 вер. 2018; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2018. с. 136-138.

9. Бегей НС, Лисенко ОС. Особливості використання допоміжних речовин при розробці комбінованих таблеток. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології»; 18 лист. 2018; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2018. с. 237-238.

10. Бегей НС. Маркетингові дослідження комбінованих лікарських засобів, які впливають на серцево-судинну систему. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики»; 21 бер. 2019; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2019. с. 237-238.

11. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Використання методів математичного планування експерименту при фармацевтичній розробці. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 15-17 квіт. 2019; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2019. с. 210.

12. Тарапон КВ, Бегей НС, Найда ЮВ. Сучасні аспекти фармацевтичної розробки твердих лікарських засобів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України; 19-20 вер. 2019; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2019. с. 132-134.

13. Бегей НС, Найда ЮВ, Тарапон КВ. Етапи проведення дослідження для розробки твердих лікарських засобів. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 23-24 вер. 2020; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2020. с. 67.

14. Бегей НС, Тригубчак ОВ. Розробка методів контролю якості та вивчення стабільності таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету; 10 вер. 2021; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2021. с. 56-58.

15. Тарапон КВ, Бегей НС, Тригубчак ОВ. Дослідження стабільності та визначення терміну придатності таблеток німесулідіду з пролонгованим

вивільненням і таблеток амлодипіну з еналаприлом. Матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції; 11-12 лист. 2021; Харків, Україна. Харків: НФаУ, 2021. с. 206-207.

16. Тарапон КВ, Бегей НС, Юр'єва ОО, Тригубчак ОВ. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів у формі таблеток. Матеріали ІV Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво»; 23-25 лист. 2022; Суми, Україна. Суми: Сумський державний університет; 2022. с. 251-252.

17. Грошовий ТА, Демчук МБ, Маланчук НВ, Бегей НС, Тарапон КВ. Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських засобів. Матеріали Х Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича; 10-11 трав. 2023; Харків, Україна. Харків: Національний фармацевтичний університет; 2023. с. 64-65.

#### **ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:**

– VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.) – *публікація*;

– VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 23 листопада 2018 р.) – *публікація*;

– VII Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 21 березня 2019 р.) – *публікація*;

– XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) – *публікація*;

– науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, релігія та перспективи розвитку», присвячена 20-й річниці

заснування Дня фармацевтичного працівника України (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р.) – *публікація*;

– VIII науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.) – *публікація*;

– науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (м. Харків, 10 вересня 2021 р.) – *публікація*;

– IX Міжнародна науково-практична конференція, яка присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.) – *публікація*;

– IV Міжнародна науково-практична конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (м. Суми, 23-25 листопада 2022 р.) – *публікація*;

– X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (м. Харків, 10-11 травня 2023 р.) – *публікація*.

## ДОДАТОК Б

Таблиця Б.1 – Характеристика допоміжних речовин, що використовувались при дослідженні

Торгова назва допоміжної речовини (хімічна), фірма-виробник, країна	Характеристика	Функціональне призначення
1	2	3
МКЦ 101, Microcel® MC 101 (МКЦ), Blanver Farmaquimica Ltd., Бразилія	Дрібний порошок білого кольору з середнім розміром часток 65 мкм, вологістю до 7 % та насипною густиною 0,26-0,31 г/мл	Поліфункціональна речовина (наповнювач, розпушувач)
Сахароза (цукор), Яреськівський цукровий завод, Україна	Білий або майже білий кристалічний порошок, або блискучі, безбарвні, або білі, або майже білі кристали. Дуже легко розчинна у воді. Без запаху, солодка на смак	Наповнювач, агент для нанесення покриття, суспендуючий агент, зв'язуюча речовина, агент для підвищення в'язкості
Кальцію гідрофосфатдигідрат (тип DI-CAFOS D 9), Chemische Fabrik Budenheim KG, Німеччина	Білий або майже білий кристалічний порошок, дрібнодисперсний, втрата в масі при спалюванні від 24,5 % до 26,5 %, рН 10 % суспензії 7,0-8,0	Наповнювач, зв'язувальна та ковзка речовина
Крохмаль кукурудзяний, Roquette, Франція	Матовий, від білого до злегка жовтуватого кольору дрібний порошок, без смаку, що скрипить при натисненні між пальцями. Практично нерозчинний у холодній воді	Наповнювач, розпушувач, ковзна речовина, дезінтегрант, зв'язуюча речовина
Крохмаль прежелатинизований (кукурудзяний), Starch 1500, Colorcon Limited, Великобританія	Білий або жовтувато-білий порошок, який розбухає у холодній воді	Наповнювач, зв'язуюча речовина, розпушувач
Натрію кроскармелоза, DFE pharma, Німеччина	Білий або сірувато-білий порошок. Гігроскопічний. Нерозчинний у воді, але при контакті з водою швидко набухає (збільшується в 4-6 разів від первинного розміру)	Розпушувач
Повідон К 17, Kollidon 17PF (ПВП), BASF Pharma, Німеччина	Порошок або пластівці білого або жовтувато-білого кольору. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді. Коефіцієнт в'язкості К 17 (від 15,3 до 18,4) має приблизну молекулярну масу 10 000	Зв'язувальна речовина, солубілізатор або плівкоутворювач, носій, диспергатор, стабілізатор
Повідон К 30, Kollidon 30 Power (ПВП), BASF Pharma, Німеччина	Порошок або пластівці білого або жовтувато-білого кольору. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді. Коефіцієнт в'язкості К 30 (від 27,0 до 32,4) має приблизну молекулярну масу 50 000	Зв'язувальна речовина, солубілізатор або плівкоутворювач, носій, диспергатор, стабілізатор

Продовження таблиці Б.1

1	2	3
Кросповідон XL-10, Polyplasdone XL-10, (ПВП), ISP Technoligen Inc, США	Порошок або пластини білого або жовтувато-білого кольору, гігроскопічний. Практично нерозчинний у воді. Насипна густина 0,323 г/мл, густина після усадки 0,461 г/мл, питома поверхня 1,2-1,4 м <sup>2</sup> /г, фракційний склад часток – мінімум 90 % менше 74 мкм	Дезінтегрант і розпушувач
Натрію крохмальгліколят (тип А), DMV – Fontera Exipients B.V., Нідерланди	Білий або майже білий, дрібний, легкоципучий порошок. Дуже гігроскопічний. У воді утворює напівпрозору суспензію	Розпушувач
Крохмаль картопляний, Roquette, Франція	Дуже дрібний порошок білого або майже білого кольору, скрипить при розтиранні між пальцями	Наповнювач, розпушувач, ковзна речовина, зволожувач
Макрогол 20 цетостеариловий ефір (Kolliphor CS20), BASF, Німеччина	Біла або жовтувато-біла, воскоподібна, масляниста маса, пелети, мікрокульки або пластинки	Емульгатор, солубілізатор, полегшує проникнення та змочування речовин
Гіпромелоза E5 (ГПМЦ), The Dow Chemical Company, США	Білий, жовто-білий або сірувато-білий порошок, гігроскопічний після висушування. В'язкість від 4,0 до 6,0 мПа*с	Зв'язуюча речовина, зволожуюча речовина
Аеросил 200, Aerosil 200 Pharma (кремнію діоксид колоїдний безводний), Evonik Resource Efficiency GmbH, Німеччина	Пухкий білий або майже білий легкий аморфний порошок. Практично нерозчинний у воді. Питома поверхня 200 ± 25 м <sup>2</sup> /г, середній розмір часток 12 мкм	Антифрикційна речовина
Аероперл 300, Aerosil 300 Pharma (кремнію діоксид колоїдний безводний), Evonik Resource Efficiency GmbH, Німеччина	Пухкий білий або майже білий легкий аморфний порошок. Практично нерозчинний у воді. Питома поверхня 300 ± 30 м <sup>2</sup> /г, середній розмір часток 7 мкм, вміст вологи 1,5 %	Антифрикційна речовина
Тальк (гідросилікат магнію очищений), Imerys, Італія	Легкий, однорідний порошок білого або майже білого кольору	Антифрикційна речовина
Неусілін, Neusilin US2 (алюмосилікат магнію), Fuji Chemical Industry, Японія	Білий аморфний порошок або гранули. Середній розмір часток від 60 до 120 мкм, насипна густина: 0,15-0,19 г/мл	Антифрикційна речовина, сорбент

Продовження таблиці Б.1

1	2	3
Магнію стеарат, ТОВ НВП «Триалон», Україна	Порошок білого або майже білого кольору, дуже дрібний і легкий, жирний на дотик. Практично нерозчинний у воді. Питома площа поверхні 5-9 м <sup>2</sup> /г, розмір часток 5-9 нм	Антифрикційна речовина
Кальцію стеарат, ТОВ НВП «Триалон», Україна	Дрібний кристалічний порошок білого або майже білого кольору, без смаку та запаху. Практично нерозчинний у воді. Питома площа поверхні 6-12 м <sup>2</sup> /г, розмір часток 7-11 нм	Антифрикційна речовина
Кислота стеаринова, Merck KGaA, США	Білий або майже білий важкий порошок. Практично нерозчинний у воді. Питома площа поверхні 0,51-0,53 м <sup>2</sup> /г	Антифрикційна речовина
Натрію стеарилфумарат (Pruv®), JRS, Німеччина	Білий порошок або плоскі округлі частинки. Малорозчинний у метанолі, практично нерозчинний в ацетоні, хлороформі, етанолі. Питома площа поверхні 1,2-2,0 м <sup>2</sup> /г	Антифрикційна речовина
ПЕГ 4000 (Macrogol-4000), The Dow Chemical Company, США	Біла або майже біла воскоподібна або парафіноподібна маса. Середній ступінь полімеризації (n=80), молекулярна маса 3900-4500. Дуже легко розченна у воді	Антифрикційна речовина
Натрію гідрокарбонат, Merck KGaA, США	Білий або майже білий кристалічний порошок. Розчинний у воді	Регулятор рН, буферний агент, солюбілізатор, стабілізатор
Кислота малеїнова, S.S.Pharmachem, Індія	Білий кристалічний порошок зі слабким кислуватим запахом і терпким смаком. Розчиняється у воді (1:2,05), реагує з окисниками	Регулятор рН, буферний агент, стабілізатор
Кислота лимонна безводна, S.A. Citrique Belge N.V., Бельгія	Білий або майже білий, кристалічний порошок, безбарвні кристали або гранули. Добре розчинна у воді	Антиоксидант, консервант, регулятор рН, буферний агент, підкислюючий агент, коригент смаку
Магнію карбонат важкий (Magnesia 18), Merck KGaA, США	Порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді (розчиняються за наявності двоокису вуглецю) з бурхливим виділенням бульбашок газу	Наповнювач, регулятор рН
Кислота молочна, Purac bioquímica s.a, Іспанія	Безбарвна або жовтувата сироподібна рідина. Змішується з водою	Регулятор рН, підкиснювач та консервант

Таблиця Б.2 – Характеристика комбінованих препаратів з групи С09

Підгрупа С09	Фармакотерапевтична група	АФІ	К-сть країн	Примітки
1	2	3	4	5
ІАПФ	ІАПФ + діуретики	каптоприл + гідрохлортіазид	14	
		еналаприлу малеат + гідрохлортіазид	36	
		еналаприлу малеат + індапамід	1	Україна
		лізиноприл + гідрохлортіазид	31	
		лізиноприл + торасемід	2	Литва, Польща
		периндоприл + індапамід	33	
		раміприл + гідрохлортіазид	29	
		раміприл + фуросемід	3	Австрія, Німеччина, Канада
		раміприл + піретанід	2	Ірландія, Швейцарія
		квінаприлу гідрохлорид + гідрохлоротіазид	26	
		фозиноприл натрію + гідрохлоротіазид	24	
		зофеноприл кальцію + гідрохлоротіазид	17	
		цилазаприл + гідрохлоротіазид	13	
		беназеприлу гідрохлорид + гідрохлоротіазид	9	Болгарія, Іспанія, Люксембург, Нідерланди, Португалія, Франція, Італія, Швейцарія, США
		делаприл + індапамід	1	Італія
	ІАПФ + блокатори кальцієвих каналів	еналаприлу малеат + лерканідипіну гідрохлорид	27	
		еналаприлу малеат + ніфедипін	8	Австрія, Греція, Іспанія, Німеччина, Португалія, Румунія, Україна, Молдова
		еналаприлу малеат + фелодипін	1	США
		еналаприлу малеат + дилтіазему малат	1	США
		еналаприлу малеат + амлодипіну бесилат	1	Індія
		лізиноприл + амлодипіну бесилат	17	
		периндоприл + амлодипіну бесилат	33	
раміприл + амлодипіну бесилат		24		
раміприл + фелодипін		14		
трандолаприл + верапамілу гідрохлорид	18			



## Продовження таблиці Б.2

1	2	3	4	5
		беназеприлу гідрохлорид + амлодипіну бесилат	2	США, Індія
		делаприлу гідрохлорид + манідипіну гідрохлорид	2	Іспанія, Італія
	ІАПФ + $\beta_1$ -адреноблокатори	периндоприлу аргінін + бісопрололу геміфумарат	21	
	ІАПФ + антагоністи кальцію + діуретик	периндоприл + амлодипіну бесилат + індапамід	24	
Блокатори рецепторів ангіотензину II	Блокатори рецепторів ангіотензину II + діуретики	лозартан калію + гідрохлоротіазид	37	
		валсартан + гідрохлортіазид	36	
		ірбесартан + гідрохлоротіазид	36	
		кандесартану цилексетил + гідрохлоротіазид	33	
		телмісартан + гідрохлортіазид	35	
		олмесартану медоксоміл + гідрохлоротіазид	28	
		азилсартану медоксоміл + гідрохлоротіазид	1	Нідерланди
		азилсартану медоксоміл + хлорталідон	4	Ірландія, Португалія, Україна, США
	епросартану мезилат + гідрохлоротіазид	15		
	Блокатори рецепторів ангіотензину II + блокатори кальцієвих каналів	лозартан калію + амлодипіну бесилат	15	
		валсартан + амлодипіну бесилат	32	
		ірбесартан + амлодипіну бесилат	1	Україна
		кандесартану цилексетил + амлодипіну бесилат	17	
		телмісартан + амлодипіну бесилат	28	
		олмесартану медоксоміл + амлодипіну бесилат	24	
Блокатори рецепторів ангіотензину II + блокатори кальцієвих каналів + діуретики	лозартан калію + амлодипіну бесилат + гідрохлоротіазид	3	Італія, США, Індія	
	валсартан + амлодипіну бесилат + гідрохлоротіазид	25		
	телмісартан + амлодипіну бесилат + гідрохлоротіазид	1	Індія	
	олмесартану медоксоміл + амлодипіну бесилат + гідрохлоротіазид	23		

## Продовження таблиці Б.2

1	2	3	4	5
	Блокатори рецепторів ангіотензину II + ІАПФ	лозартан калію + периндоприл	2	Білорусія, Індія
		лозартан калію + еналаприлу малеат	1	Індія
		лозартан калію + раміприл	1	Індія
	Блокатори рецепторів ангіотензину II + ІАПФ + діуретики	лозартан калію + раміприл + гідрохлортіазид	1	Індія
	Блокатори рецепторів ангіотензину II + інгібітори неприлізину	валсартан + сакубітрил	31	
	Блокатори рецепторів ангіотензину II + прямі інгібітори реніну	аліскірен + валсартан	2	США, Колумбія
Прямі інгібітори реніну	прямі інгібітори реніну + діуретики	аліскірен + гідрохлортіазид	21	
	прямі інгібітори реніну + блокатори кальцієвих каналів	аліскірен + амлодипіну бесилат	6	Естонія, Литва, Литва, США, Португалія, Швеція
	прямі інгібітори реніну + антагоністи кальцію + діуретик	аліскірен + амлодипіну бесилат + гідрохлортіазид	3	Португалія, Швеція, США

Таблиця Б.3 – Результати статистичної обробки результатів експерименту при створенні таблеток амлодипіну з еналаприлом

Джерело дисперсії	Суми квадратів	Число ступенів свободи	Середні квадрати	F <sub>експ.</sub>	F <sub>0,05</sub>	Гіпоте за Н <sub>0</sub>
1	2	3	4	5	6	7
y <sub>1</sub> і y <sub>1</sub> ' – втрата в масі при висушуванні першої і другої серії, %						
Фактор А	9,145	4	2,2862	46,50	2,75	α <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор В	1,201	4	0,3002	6,11	2,75	β <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор С	2,817	4	0,7043	14,33	2,75	γ <sub>k</sub> ≠ 0
Фактор D	2,139	4	0,5347	10,88	2,75	δ <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор Е	8,551	4	2,1377	43,48	2,75	ρ <sub>p</sub> ≠ 0
Фактор F	2,042	4	0,5104	10,38	2,75	η <sub>r</sub> ≠ 0
Залишок	2,042	4	0,5104			
Помилка всередині комірки	1,229	25	0,0492			
Загальна сума	27,123	49				
y <sub>2</sub> і y <sub>2</sub> ' - насипна густина, г/мл						
Фактор А	1,039	4	0,2599	3021,05	2,75	α <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор В	0,018	4	0,0046	53,13	2,75	β <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор С	0,021	4	0,0053	61,95	2,75	γ <sub>k</sub> ≠ 0
Фактор D	0,009	4	0,0022	25,10	2,75	δ <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор Е	0,054	4	0,0136	158,10	2,75	ρ <sub>p</sub> ≠ 0
Фактор F	0,012	4	0,0029	33,62	2,75	η <sub>r</sub> ≠ 0
Залишок	0,012	4	0,0029			
Помилка всередині комірки	0,002	25	0,0001			
Загальна сума	1,156	49				
y <sub>3</sub> і y <sub>3</sub> ' – густина після усадки, г/мл						
Фактор А	1,289	4	0,3223	6314,07	2,75	α <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор В	0,012	4	0,0030	58,50	2,75	β <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор С	0,028	4	0,0071	138,88	2,75	γ <sub>k</sub> ≠ 0
Фактор D	0,019	4	0,0048	93,93	2,75	δ <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор Е	0,073	4	0,0182	356,32	2,75	ρ <sub>p</sub> ≠ 0
Фактор F	0,011	4	0,0026	51,58	2,75	η <sub>r</sub> ≠ 0
Залишок	0,011	4	0,0026			
Помилка всередині комірки	0,001	25	0,0001			
Загальна сума	1,433	49				
y <sub>4</sub> і y <sub>4</sub> ' – текучість маси для таблетування, с/100 г						
Фактор А	5738,121	4	1434,5302	879,00	2,75	α <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор В	136,263	4	34,0657	20,87	2,75	β <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор С	215,511	4	53,8777	33,01	2,75	γ <sub>k</sub> ≠ 0
Фактор D	159,751	4	39,9377	24,47	2,75	δ <sub>i</sub> ≠ 0
Фактор Е	32,701	4	8,1752	5,01	2,75	ρ <sub>p</sub> ≠ 0
Фактор F	131,679	4	32,9197	20,17	2,75	η <sub>r</sub> ≠ 0
Залишок	131,679	4	32,9197			
Помилка всередині комірки	40,800	25	1,6320			

Продовження таблиці Б.3

1	2	3	4	5	6	7
Загальна сума	6454,825	49				
$y_5$ і $y_5'$ – кут відкосу, °						
Фактор А	96,405	4	24,1012	25,42	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	41,837	4	10,4592	11,03	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	5,939	4	1,4847	1,57	2,75	$\gamma_k = 0$
Фактор D	13,743	4	3,4357	3,62	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4,827	4	1,2067	1,27	2,75	$\rho_p = 0$
Фактор F	20,091	4	5,0227	5,30	2,75	$\eta_r \neq 0$
Залишок	20,091	4	5,0227			
Помилка всередині комірки	23,705	25	0,9482			
Загальна сума	206,546	49				
$y_6$ і $y_6'$ – зовнішній вигляд, бали						
Фактор А	13,880	4	3,4700	15,77	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	1,880	4	0,4700	2,14	2,75	$\beta_j = 0$
Фактор С	3,880	4	0,9700	4,41	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	3,880	4	0,9700	4,41	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	7,480	4	1,8700	8,50	2,75	$\rho_p \neq 0$
Фактор F	4,480	4	1,1200	5,09	2,75	$\eta_r \neq 0$
Залишок	4,480	4	1,1200			
Помилка всередині комірки	5,500	25	0,2200			
Загальна сума	40,980	49				
$y_7$ і $y_7'$ – однорідність маси, %						
Фактор А	6,016	4	1,5040	38,13	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	3,733	4	0,9332	23,66	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	6,710	4	1,6775	42,53	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	5,154	4	1,2884	32,67	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	0,996	4	0,2489	6,31	2,75	$\rho_p \neq 0$
Фактор F	2,356	4	0,5889	14,93	2,75	$\eta_r \neq 0$
Залишок	2,356	4	0,5889			
Помилка всередині комірки	0,986	25	0,0394			
Загальна сума	25,950	49				
$y_8$ і $y_8'$ – стійкість до роздавлювання, Н						
Фактор А	279443,339	4	69860,8348	355,40	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	11434,957	4	2858,7393	14,54	2,75	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	776,855	4	194,2138	0,99	2,75	$\gamma_k = 0$
Фактор D	1260,461	4	315,1153	1,60	2,75	$\delta_l = 0$
Фактор E	5818,647	4	1454,6618	7,40	2,75	$\rho_p \neq 0$
Фактор F	6608,669	4	1652,1673	8,41	2,75	$\eta_r \neq 0$
Залишок	6608,669	4	1652,1673			
Помилка всередині комірки	4914,175	25	196,5670			
Загальна сума	310257,104	49				
$y_9$ і $y_9'$ – стираність, %						
Фактор А	147,019	4	36,7548	436,13	2,75	$\alpha_i \neq 0$

Продовження таблиці Б.3

1	2	3	4	5	6	7
Фактор В	38,854	4	9,7134	115,26	2,75	$\beta_i \neq 0$
Фактор С	10,367	4	2,5917	30,75	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	25,904	4	6,4759	76,84	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	36,357	4	9,0892	107,85	2,75	$\rho_p \neq 0$
Фактор F	16,403	4	4,1008	48,66	2,75	$\eta_r \neq 0$
Залишок	16,403	4	4,1008			
Помилка всередині комірки	2,107	25	0,0843			
Загальна сума	277,010	49				
$y_{10} \text{ і } y_{10}'$ – розпадання, хв						
Фактор А	8478,110	4	2119,5274	2035,25	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	1931,323	4	482,8306	463,63	2,75	$\beta_i \neq 0$
Фактор С	2385,878	4	596,4694	572,75	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	436,787	4	109,1969	104,85	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	839,606	4	209,9015	201,56	2,75	$\rho_p \neq 0$
Фактор F	1643,598	4	410,8994	394,56	2,75	$\eta_r \neq 0$
Залишок	1643,598	4	410,8994			
Помилка всередині комірки	26,035	25	1,0414			
Загальна сума	15741,336	49				
$D \text{ і } D'$ – функція бажаності						
Фактор А	8,790	4	2,1975	9450,63	2,75	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	0,409	4	0,1023	439,88	2,75	$\beta_i \neq 0$
Фактор С	0,417	4	0,1042	448,29	2,75	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	1,437	4	0,3592	1544,74	2,75	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	2,467	4	0,6167	2652,13	2,75	$\rho_p \neq 0$
Фактор F	1,412	4	0,3529	1517,85	2,75	$\eta_r \neq 0$
Залишок	1,412	4	0,3529			
Помилка всередині комірки	0,006	25	0,0002			
Загальна сума	14,937	49				

## ДОДАТОК В



10.08 2022 № 1008/24  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Технічний директор АТ «Фармак»  
А.М. Гой

« 09 » \_\_\_\_\_ 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень у виробництво

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** фармацевтична розробка складу і технології таблеток амлодипіну з еналаприлом: «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, по 5 мг/5 мг, по 10 таблеток в блістері, по 3 блістери в пачці».
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 74, м. Київ, Україна, старший інженер дослідно-промислової дільниці департаменту досліджень та розробки Бегей Н.С.
- 3. Інформація про об'єкт впровадження:** в департаменті досліджень та розробки Бегей Н.С. були виконані дослідження з розробки складу і технології таблеток амлодипіну з еналаприлом, по 5 мг/5 мг №30 (10x3). Результати досліджень апробовані на дослідно-промисловій дільниці АТ «Фармак».
- 4. Висновок:** запропоновані склад і технологія таблеток амлодипіну з еналаприлом, по 5 мг/5 мг №30 (10x3) відтворилися в дослідно-промислових умовах АТ «Фармак». Отримані дані відображені в фармацевтичній розробці, лягли в основу протоколу виготовлення серій та технологічного регламенту препарату «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, по 5 мг/5 мг, по 10 таблеток в блістері, по 3 блістери в пачці».

Начальник відділу технологічної розробки,  
професор, д.фарм.наук

С.М. Гурєва

Начальник відділу трансферу технологій

П.М. Антоненко

Керівник департаменту  
досліджень та розробки

Р.О. Смішко

0000166

Акціонерне товариство «ФАРМАК»  
04080, Україна, м. Київ, вул. Кирилівська, 63  
тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87  
e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Ми робимо доступним лікування сучасними, якісними  
та ефективними лікарськими препаратами!

Акционерное общество «ФАРМАК»  
04080, Украина, г. Киев, ул. Кирилловская, 63  
тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87  
e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Мы делаем доступным лечение современными, качественными  
и эффективными лекарственными препаратами!

## ДОДАТОК Г

Проект Методів контролю якості на препарат  
«Амлодипін з еналаприлом, таблетки, по 5 мг/5 мг»

## СПЕЦИФІКАЦІЯ

Найменування показника	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору	За п. 1, (візуально)
Ідентифікація: Амлодипін	На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піка амлодипіну має співпадати з часом утримування піка амлодипіну на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ .	За п. 2.1, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46
Еналаприл	На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування піка еналаприлу має співпадати з часом утримування піка еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$	За п. 2.2, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46
Середня маса	Від 0,185 г до 0,215 г (0,200 г $\pm 7,5\%$ )	За п. 3, ДФУ*, 2.9.5
Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги	За п. 4, ДФУ*, 2.9.40, 2.2.29, 2.2.46
Розчинення: Амлодипін Еналаприл	Не менше 80 % (Q) за 30 хв Не менше 80 % (Q) за 30 хв	За п. 5, ДФУ*, 2.9.3, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46
Супровідні домішки Амлодипін: <i>Амлодипіну домішки А</i> <i>Будь-якої неідентифікованої домішки</i> <i>Сума домішок</i> Еналаприлу малеат: <i>Еналаприлату</i> <i>Еналаприлу дикетопіперазину</i> <i>Будь-якої неідентифікованої домішка</i> <i>Сума неідентифікованих домішок</i>	Не більше 1,0 %  Не більше 0,2 % Не більше 2,0 %  Не більше 1,5 % Не більше 0,5 % Не більше 0,3 %  Не більше 1,0 %	За п. 6, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46
**Кількісне визначення: Амлодипін  Еналаприл малеат	Від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки  Від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки	За п. 7, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46
Мікробіологічна чистота	Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – $10^3$ КУО/г; загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) – $10^2$ КУО/г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г	За п. 8, ЄФ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4.

## Продовження додатку Г

## МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

**1. Опис.** Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору.

**2. Ідентифікація.** Випробування проводять методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29).

**2.1 Амлодипін.** На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення. Амлодипін», час утримування піка амлодипіну має співпадати з часом утримування піка амлодипіну на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

**2.2 Еналаприлу малеат.** На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення. Еналаприлу малеат», час утримування піка еналаприлу має співпадати з часом утримування піка еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння з точністю  $\pm 2\%$ .

**3. Середня маса** (ДФУ\*, 2.9.5). Від 0,185 г до 0,215 г ( $0,200\text{ г} \pm 7,5\%$ ).

**4. Розчинення.** Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ\*, 2.9.3, використовуючи прилад з лопаттю (лопаті з тефлоновим покриттям). Середовище розчинення – 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; об'єм середовища розчинення – 900 мл, температура середовища розчинення: ( $37,0 \pm 0,5$ ) °С, швидкість обертання лопаті – 50 об/хв, час розчинення – 30 хв.

Визначення проводиться методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29) на хроматографі зі спектрофотометричним детектором.

Розчин А. 13,6 г калію дигідрофосфату Р розчиняють у 80 мл води Р доводять рН розчину фосфорною кислотою концентрованою Р до значення ( $4,0 \pm 0,1$ ). Одержаний розчин доводять водою Р до об'єму 100,0 мл і перемішують.

20,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 1000,0 мл і перемішують.

Випробовуваний розчин. В стакан для розчинення поміщають одну таблетку. Через 30 хвилин із стакану відбирають 5 мл і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи першу порцію фільтрату.

Розчин порівняння (а). 50,0 мг стандартного зразку (СЗ) амлодипіну бесилату розчиняють в розчині А та доводять об'єм розчину до 100,0 мл тим самим розчинником.

1,0 мл отриманого розчину доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 100,0 мл.

Розчин порівняння (б). 50,0 мг СЗ еналаприлу малеату розчиняють в розчині А та доводять об'єм розчину до 100,0 мл тим самим розчинником.

1,0 мл отриманого розчину доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 100,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Gemini C18, розміром 4,6×50 мм заповнена сорбентом з розміром часток 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;
- рухома фаза: розчин А – ацетонітрил Р (90:10);
- швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 215 нм;
- температура колонки ( $45 \pm 10$  °С);
- об'єм проби, що водиться – 50 мкл;

За вказаних умов хроматографують розчини порівняння і випробовуваний розчин.

Хроматографічна система вважається придатною якщо:

- ефективність хроматографічної колонки, обчислена за піком амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату з хроматограм розчинів порівняння (а) та (б), має бути не менше 1500 теоретичних тарілок;



- відносне стандартне відхилення, обчислене для площ піків амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату з хроматограм розчинів порівняння (а) та (b), має бути не більше 1,0 %.

Кількість амлодипіну ( $X_1$ ), що перейшла у розчин, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 900 \cdot P \cdot 100 \cdot 0.721}{S_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 0.721}{S_0 \cdot a \cdot 11.1};$$

де  $S_1$  - середнє значення площ піків амлодипіну, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  - середнє значення площ піків амлодипіну, розраховане із хроматограм розчину порівняння (а);

$m_0$  - маса наважки СЗ амлодипіну бесилату, взятого для приготування розчину порівняння (а), в грамах;

$P$  - вміст основної речовини в СЗ амлодипіну бесилату, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$a$  - номінальний вміст амлодипіну в таблетці, в міліграмах (5 мг);

$0,721$  - коефіцієнт перерахунку амлодипіну бесилату на амлодипін.

Кількість еналаприлу ( $X_2$ ), що перейшла у розчин, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 900 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot a \cdot 11.1};$$

де  $S_1$  - середнє значення площ піків еналаприлу, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  - середнє значення площ піків еналаприлу, розраховане із хроматограм розчину порівняння (b);

$m_0$  - маса наважки СЗ еналаприлу малеату, взятого для приготування розчину порівняння (b), в грамах;

$P$  - вміст основної речовини в СЗ еналаприлу малеату, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$a$  - номінальний вміст еналаприлу малеату в таблетці, в міліграмах (5 мг).

Кількість амлодипіну, що перейшла у розчин через 30 хв, має бути не менше 80 % (Q) від зазначеного вмісту діючих речовин в одній таблетці. Препарат має витримувати вимоги ДФУ\*, 2.9.3 (табл. 2.9.3.-1).

Кількість еналаприлу малеату, що перейшла у розчин через 30 хв, має бути не менше 80 % (Q) від зазначеного вмісту діючих речовин в одній таблетці. Препарат має витримувати вимоги ДФУ\*, 2.9.3 (табл. 2.9.3.-1).

## 5. Супровідні домішки.

**5.1 Амлодипіну бесилат.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29, 2.2.46).

**Буферний розчин.** До 900 мл води Р додають 7,0 мл триетиламіну Р, корегують рН до  $(3,0 \pm 0,1)$  за допомогою кислоти фосфорної Р, доводять об'єм розчину водою Р до 1000,0 мл і перемішують.

**Випробовуваний розчин.** До 1600,0 мг порошку розтертих таблеток додають 75 мл рухомої фази, витримують на ультразвуковій бані протягом 20 хв. Розчин охолоджують, доводять рухомою фазою до об'єму 100,0 мл та фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

**Розчин порівняння (а).** 27,8 мг СЗ амлодипіну бесилату (EP CRS, USP RS або PC3 AT «Фармак», або аналогічної якості) розчиняють у рухомій фазі та доводять тим самим розчинником до об'єму 50,0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 6,5 мг СЗ амлодипіну домішки А (фумарату) (USP RS або

аналогічної якості) розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25,0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 1,0 мл розчину порівняння (а) та 2,0 мл розчину порівняння (b) доводять рухомою фазою до об'єму 100,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Waters Symmetry C18 розміром  $3,9 \times 150$  мм, з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи (наприклад, Purospher STAR розміром  $4,6 \times 150$  мм, з розміром часток 5 мкм, або Purospher STAR розміром  $4,0 \times 125$  мм, з розміром часток 5 мкм);

- рухома фаза: метанол Р – ацетонітрил Р – буферний розчин (35:15:50);
- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі: 237 нм;
- температура колонки: 25 °С.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (с).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт симетрії піків амлодипіну і амлодипіну домішки А складає не більше 2,0;
- коефіцієнт розділення піків амлодипіну і амлодипіну домішки А становить не менше 8,5.

Хроматографують по 50 мкл розчинника і випробовуваного розчину. Час хроматографування розчинника і випробовуваного розчину у три рази більше часу утримування піка амлодипіну.

В розрахунок не включаються піки з відносним часом утримування до 0,4 до основного піку (піки плацебо) та будь-які піки менше 0,1 %.

Формула для розрахунку амлодипіну домішки А ( $X_3$ ), у відсотках:

$$X_3 = \frac{S_i}{S_{0i}},$$

де  $S_i$  – середнє значення площ піків амлодипіну домішки А, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків амлодипіну домішки А, розраховане із хроматограм розчину порівняння (с).

Формула для розрахунку будь-якої неспецифікованої домішки ( $X_{4i}$ ), у відсотках:

$$X_{4i} = \frac{S_i}{S_{0i}},$$

де  $S_i$  – середнє значення площ піків будь-якої неідентифікованої домішки, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків амлодипіну, розраховане із хроматограм розчину порівняння (с).

Суму домішок розраховують як суму всіх домішок.г

Вміст домішок в препараті має бути:

амлодипіну домішки А – не більше 1,0 %;

будь-якої неідентифікованої домішки – не більше 0,2 %;

сума домішок – не більше 2,0 %.

**5.2 Еналаприлу малеат.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29, 2.2.46).

**Буферний розчин рН 2,2.** 1,38 г натрію дигідрофосфату Р розчиняють в 800 мл води Р і встановлюють рН розчину ( $2,20 \pm 0,05$ ) фосфорною кислотою Р, доводять розчин водою Р до 1000 мл і перемішують.

**Випробовуваний розчин.** 400,0 мг порошку розтертих таблеток або таблетмаси розчиняють у 40 мл буферного розчину рН 2,2, витримують на ультразвуковій бані протягом

30 хв при температурі близько 20 °С, доводять тим самим розчинником до об'єму 50,0 мл. Фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Розчин порівняння (а). 4 мг СЗ (стандартного зразка) еналаприлату (USP RS або BP CRS) розчиняють у 5 мл буферного розчину рН 2,2 і доводять тим самим розчинником до об'єму 10,0 мл.

Розчин порівняння (b). 4 мг СЗ еналаприлу дикетопіперазину (BP CRS) розчиняють у 5 мл буферного розчину рН 2,2, витримуючи на ультразвуковій бані до розчинення, і доводять тим самим розчинником до об'єму 10,0 мл.

Розчин порівняння (с). 20 мг СЗ еналаприлу малеату (EP CRS або BP CRS, або USP RS) розчиняють у 50 мл буферного розчину рН 2,2, додають 0,5 мл розчину порівняння (а) і 2,0 мл розчину порівняння (b), доводять тим самим розчинником до об'єму 100,0 мл.

Розчин порівняння (d). 1,0 мл випробовуваного розчину доводять буферним розчином рН 2,2 до об'єму 100,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Grace Platinum C8-EPS розміром 4,6×250 мм з розміром часток 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи;
- рухома фаза: буферний розчин рН 2,2 - ацетонітрил Р1 (75:25) (термін придатності рухомої фази 1 міс);
- швидкість рухомої фази: 2,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі: 215 нм;
- температура колонки: 50 °С.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (с).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- ефективність хроматографічної колонки, обчислена за піком еналаприлу, має бути не менше 300 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піка еналаприлу складає не більше 2,0;
- коефіцієнти розділення, розраховані для піків еналаприлату, еналаприлу і еналаприлу дикетопіперазину із найближчими сусідніми піками мають бути не менше 2,0.

Відносний час утримування відносно піка еналаприлу становить для еналаприлату – приблизно 0,4 – 0,5; еналаприлу дикетопіперазину – приблизно 1,4 – 1,6.

Хроматографують по 50 мкл розчину порівняння (d), буферного розчину рН 2,2 і випробовуваного розчину. Час хроматографування буферного розчину рН 2,2 і випробовуваного розчину – 20 хв.

Хроматографують по 50 мкл розчину порівняння (d), буферного розчину рН 2,2 і випробовуваного розчину. Час хроматографування буферного розчину рН 2,2 і випробовуваного розчину – 20 хв.

Коефіцієнт перерахунку: площу піка еналаприлу дикетопіперазину необхідно помножити на 0,8.

На хроматограмах випробовуваного розчину площа піку еналаприлату не має перевищувати 1,5 площі піка еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння (d) (не більше 1,5 %); площа піку еналаприлу дикетопіперазину не має перевищувати 0,5 площі піка еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння (d) (не більше 0,5 %); площа піка будь-якої неідентифікованої домішки не має перевищувати 0,3 площі піка еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння (d) (не більше 0,3 %); сума площ всіх піків неідентифікованих домішок не має перевищувати площу піка еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння (d) (не більше 1,0 %).

Не враховуються піки з відносним часом утримування до 0,4 (піки малеїнової кислоти, плацебо і системні піки), піки буферного розчину рН 2,2, піки менше 0,1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d) (менше 0,1 %).

## **6. Однорідність дозованих одиниць.**

**6.1 Амлодипіну бесилат.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29) згідно з вимогами ДФУ\*, 2.9.40 методом прямого визначення.

Випробовуваний розчин. До 1 таблетки додають 20 мл рухомої фази, приготування якої описано у розділі «Супровідні домішки. Амлодипін», струшують до розпадання таблетки, потім витримують на ультразвуковій бані протягом 20 хв. Розчин охолоджують, доводять рухомою фазою до об'єму 25,0 мл та фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

1 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10,0 мл.

Розчин порівняння. Використовують розчин, описаний у розділі «Кількісне визначення. Амлодипін».

Хроматографування проводять за умов, зазначених у розділі «Супровідні домішки. Амлодипін».

Хроматографують по 50 мкл розчину порівняння і випробовуваного розчину.

Вміст амлодипіну ( $X_5$ ) в одній таблетці, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_5 = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot 1 \cdot 25 \cdot 10 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 100 \cdot 0,721}{S_{oi} \cdot 50 \cdot 20 \cdot a \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 0,721}{S_{oi} \cdot a \cdot 400},$$

де  $S_i$  – середнє значення площ піків амлодипіну, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{oi}$  – середнє значення площ піків амлодипіну, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_{oi}$  – маса наважки СЗ амлодипіну бесилату, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$a$  – вміст амлодипіну бесилату в таблетці, в міліграмах (5 мг);

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ амлодипіну бесилату, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – вміст води в СЗ амлодипіну бесилату, у відсотках;

0,721 – коефіцієнт перерахунку амлодипіну бесилату на амлодипін.

Розраховують приймальне число (ДФУ\*, 2.9.40). Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо приймальне число менше або дорівнює 15,0. Якщо приймальне число більше 15,0, виконують випробування зазначені у ДФУ\*, 2.9.40.

**6.2 Еналаприлу малеат.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29) згідно з вимогами ДФУ\*, 2.9.40 методом прямого визначення.

Випробовуваний розчин. До 1 таблетки додають 20 мл буферного розчину рН 2,2, описаного у розділі «Супровідні домішки. Еналаприлу малеат», струшують до розпадання таблетки, потім витримують на ультразвуковій бані протягом 20 хв, доводять тим самим розчинником до 25,0 мл і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Розчин порівняння. Використовують розчин, описаний у розділі «Кількісне визначення. Еналаприлу малеат».

Хроматографування проводять за умов, зазначених у розділі «Супровідні домішки. Еналаприлу малеат».

Хроматографують по 10 мкл розчину порівняння і випробовуваного розчину.

Вміст еналаприлу малеату ( $X_6$ ) в одній таблетці, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_6 = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot 25 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_{oi} \cdot a \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot P_0 \cdot (100 - W_0)}{S_{oi} \cdot a \cdot 400},$$

де:  $S_i$  – середнє значення площ піків еналаприлу, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{oi}$  – середнє значення площ піків еналаприлу, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

$m_{oi}$  – маса наважки СЗ еналаприлу малеату, взята для приготування розчину

порівняння, в міліграмах;

$a$  – вміст еналаприлу малеату в таблетці, в міліграмах (5 мг);

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ еналаприлу малеату, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

$W_0$  – втрата в масі при висушуванні у СЗ еналаприлу малеату, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках.

Розраховують приймальне число (ДФУ\*, 2.9.40). Вимоги тесту вважаються виконаними, якщо приймальне число менше або дорівнює 15,0. Якщо приймальне число більше 15,0, виконують випробування зазначені у ДФУ\*, 2.9.40.

## **7. Кількісне визначення.**

**7.1. Амлодипіну бесилат.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29, 2.2.46).

**Випробовуваний розчин.** 1,0 мл випробовуваного розчину, приготованого у розділі «Супровідні домішки. Амлодипін», доводять рухомою фазою до об'єму 20,0 мл.

**Розчин порівняння.** 1,0 мл розчину порівняння (а), приготованого у розділі «Супровідні домішки. Амлодипін», доводять рухомою фазою до об'єму 20,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за умов, зазначених у розділі «Супровідні домішки. Амлодипін».

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт симетрії піка амлодипіну становить не більше 2,0;

- відносне стандартне відхилення для площі піка амлодипіну має бути для трьох паралельних інжекцій – не більше 0,45 %, для чотирьох паралельних інжекцій – не більше 0,65 %, для п'яти паралельних інжекцій – не більше 0,80 %.

Хроматографують 50 мкл випробовуваного розчину.

Вміст амлодипіну ( $X_7$ ) в одній таблетці, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_7 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 1 \cdot 100 \cdot 20 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b \cdot 0,721}{S_{0i} \cdot 50 \cdot 20 \cdot m_i \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b \cdot 0,721}{S_{0i} \cdot m_i \cdot 5000},$$

де:  $S_i$  – середнє значення площ піків амлодипіну, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{0i}$  – середнє значення площ піків амлодипіну, розраховане із хроматограм розчину порівняння;

$m_{0i}$  – маса наважки СЗ амлодипіну бесилату, в міліграмах;

$m_i$  – маса наважки порошку розтертих таблеток, в міліграмах;

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ амлодипіну бесилату, у відсотках;

$b$  – середня маса таблеток, в міліграмах;

$W_0$  – вміст води в СЗ амлодипіну бесилату, у відсотках;

0,721 – коефіцієнт перерахунку амлодипіну бесилату на амлодипін.

Вміст амлодипіну в одній таблетці в перерахуванні на середню масу однієї таблетки має бути: від 4,75 мг до 5,25 мг.

**7.2 Еналаприлу малеат.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин, описаний у розділі «Супровідні домішки. Еналаприлу малеат».

**Розчин порівняння.** 20,0 мг СЗ еналаприлу малеату (BP CRS, або USP RS) розчиняють у 50 мл буферного розчину рН 2,2, описаного у розділі «Супровідні домішки. Еналаприлу малеат», і доводять тим самим розчинником до 100,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за умов, зазначених у розділі «Супровідні домішки. Еналаприлу малеат».

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт симетрії піка еналаприлу складає не більше 2,0;
- ефективність хроматографічної колонки, обчислена за піком еналаприлу, має бути не менше 300 теоретичних тарілок;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків еналаприлу, для 3-х паралельних інжекцій має бути не більше 0,52 %, для 4-х – не більше 0,74 %, для 5-ти – не більше 0,91 %.

Вміст еналаприлу малеату ( $X_8$ ) в одній таблетці або таблетмасі, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_8 = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot 50 \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_{0i} \cdot m_i \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_i \cdot m_{0i} \cdot P_0 \cdot (100 - W_0) \cdot b}{S_{0i} \cdot m_i \cdot 20000},$$

- де:  $S_i$  – середнє значення площ піків еналаприлу, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;
- $S_{0i}$  – середнє значення площ піків еналаприлу, обчислене з хроматограм розчину порівняння;
- $m_{0i}$  – маса наважки СЗ еналаприлу малеату, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;
- $m_i$  – маса наважки препарату, в міліграмах;
- $b$  – середня маса таблетки, в міліграмах;
- $P_0$  – вміст основної речовини в СЗ еналаприлу малеату, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;
- $W_0$  – втрата в масі при висушуванні у СЗ еналаприлу малеату, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках.

Вміст еналаприлу малеату в одній таблетці в перерахуванні на середню масу однієї таблетки має бути: від 4,75 мг до 5,25 мг.

**8. Мікробіологічна чистота.** Випробування проводили згідно з вимогами Ph.Eur. 2.6.12, 2.6.13, ДФУ, 5.1.4.

10 г порошку розтертих таблеток поміщали у флакон, доводили об'єм до 100 мл буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 та струшували до утворення однорідної суспензії, розведення 1:10 (зразок № 1).

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) по 1 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення (1:10) вносили в дві чашки Петрі і додавали по 30 мл розплавленого і охолодженого до температури 45 °С соєво-казеїнового агару.

Для визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) по 1 мл випробовуваного зразка № 1 з розведення (1:10) вносили в дві чашки Петрі, додавали по 30 мл розплавленого і охолодженого до температури 45 °С сабуру-декстрозного агару.

Посіви на соєво-казеїновому агарі інкубували протягом (3-5) діб при температурі (30-35) °С, на сабуру-декстрозному агарі – протягом (5-7) діб при температурі (20-25) °С.

Для виявлення *Escherichia coli* 10 мл випробовуваного зразка № 1 поміщали в 100 мл соєво-казеїнового бульйону, інкубували від 18 год до 24 год при температурі (30-35) °С. Після закінчення інкубації струшували флакон і 1 мл його вмісту вносили в 100 мл бульйону Мак-Конки. Інкубували від 24 год до 48 год при температурі (42-44) °С. Після закінчення інкубації пересівали на чашку з агаром Мак-Конки. Посіви інкубували від 18 год до 72 год при температурі (30-35) °С.

Критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)  $10^3$  КУО/г; загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)  $10^2$  КУО/г. Відсутність *Escherichia coli* в 1.

## ДОДАТОК Д



10.08.2022 № 1008/26

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор АТ «Фармак»

А.М. Гой

« 08 »

2022 р.

## АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту методів контролю якості на препарат  
«Амлодипін з еналаприлом, таблетки, по 5 мг/5 мг»

Методики контролю якості, закладені в проект методів контролю якості на таблетки на основі амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату, склад і технологія яких одержані в результаті науково-дослідної роботи: «Розробка складу, технології та дослідження таблеток, які впливають на серцево-судинну систему» Бегей Наталією Степанівною, аспірантом кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Грошового Т.А., були апробовані в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак».

Висновок апробації: методики контролю якості, що закладені в проект методів контролю якості на препарат «Амлодипін з еналаприлом, таблетки, по 5 мг/5 мг», відтворюються в умовах аналітичної лабораторії відділу аналітичної розробки АТ «Фармак».

Начальник відділу аналітичної розробки  
АТ «Фармак», канд. біол. наук

Кондратова Ю.А.

Керівник департаменту  
досліджень та розробки

Смішко Р.О.

0000167

Акціонерне товариство «ФАРМАК»  
04080, Україна, м. Київ, вул. Кирилівська, 63  
тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87  
e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Ми робимо доступним лікування сучасними, якісними та ефективними лікарськими препаратами!

Акционерное общество «ФАРМАК»  
04080, Украина, г. Киев, ул. Кирилловская, 63  
тел.: +38 (044) 239-19-40 | +38 (044) 496-87-87  
e-mail: farmak@farmak.ua | www.farmak.ua

Мы делаем доступным лечение современными, качественными и эффективными лекарственными препаратами!

## ДОДАТОК Е

### Опис стадій технологічного процесу таблеток амлодипіну бесилату з еналаприлом малету, 5 мг/5 мг

#### Стадія 1. Підготовка сировини

##### Зважування та просіювання сировини

Перед початком напрацювання серії для АФІ провести перерахунок на 100 % безводну речовину, всі ДР завантажити за технічною масою.

Перерахунок АФІ здійснювати за наступною формулою:

$$M = \frac{X \cdot 100 \cdot 100}{(100 - W) \cdot P \cdot 1000} \cdot K,$$

де М – маса амлодипіну/еналаприлу на серію, кг;

X – кількість амлодипіну/еналаприлу на 1 таблетку, г;

W – вміст води амлодипіну/еналаприлу (згідно з протоколом аналізу), %;

P – вміст основної речовини в амлодипіні/еналаприлі, %;

100 – коефіцієнт перерахунку відсотків;

1000 – коефіцієнт перерахунку грам в кілограми;

K – кількість таблеток в серії, тис. шт.

Корегування проводити за рахунок кальцію дигідрофосфату

*Зважити еналаприлу малеат, амлодипіну бесилат, натрій кроскармелозу, кальцію дигідрофосфат, повідон K17, кислота лимонна безводна, аеросил 200, тальк, натрій стеарилфумарат.*

#### Стадія 2. Приготування розчину зволожувача

В ємність, встановлену на вагах, завантажити та зважити воду очищену. Завантажити в ємність еналаприлу малеат та кислоту лимонну безводну при перемішуванні за допомогою міксера. Суміш нагріти до температури не вище 60 °С при постійному перемішуванні до утворення прозорого розчину та відсутності піни. Після охолодження додати повідону K17 і перемішати до утворення однорідного розчину. Приготований розчин в ємності зважити на вагах.

#### Стадія 3. Змішування, зволоження та гранулювання маси

У змішувач внести амлодипіну бесилату і змішати впродовж 10 хв з кальцію дигідрофосфатом та натрію кроскармелозою у змішувачі із вимкненим подрібнювачем. Отриману суміш зволожити розчином для зволоження. Вивантаження вологого грануляту зі змішувача-гранулятора проводити з одночасним його калібруванням.

Вологу масу гранулювати за допомогою сита з діаметром отворів 5 мм. Зважити



отриману масу та передати на стадію 4 «Сушка грануляту».

#### **Стадія 4. Сушка грануляту**

Висушити гранулят при температурі вхідного повітря 60 °С до залишкової втрати в масі при висушуванні грануляту від 2,0 % до 3,0 %. Гранули пропускати через сито з діаметром отворів 1,0 мм.

Після сушки маси відібрати пробу грануляту та провести контроль згідно з нормативною документацією. При одержанні позитивного результату контролю, сухий гранулят передати на стадію 5 «Калібрування та перемішування сухого грануляту».

#### **Стадія 5. Калібрування та перемішування сухого грануляту**

Сухий гранулят калібрувати через сито в ємність. Калібрований гранулят перемішати. Відібрати пробу грануляту на контроль якості згідно з нормативною документацією.

При необхідності гранулят додатково перемішати та провести контроль якості. Після отримання позитивного результату аналізу передати гранулят на стадію 6 «Опудрювання грануляту».

#### **Стадія 6. Опудрювання грануляту**

На стадії опудрювання до гранул додати аеросил 200, тальк і натрію стеарилфумарат, ретельно перемішати впродовж 5 хв. Одержану масу зважити на вагах. Контроль по СП проводити на початку таблетування кожної зміни та після закінчення таблетування всієї серії. Після одержання позитивного результату аналізу по СП таблетки передати на стадію 7 «Таблетування».

#### **Стадія 7. Таблетування**

Одержану масу таблетувати відповідно до встановлених параметрів технологічного процесу. В процесі таблетування періодично контролювати опис, масу, стійкість до роздавлювання. Контроль показників якості таблеток проводити періодично, згідно з НД. Після отримання позитивного результату аналізу таблетки передати на стадію 8 «Фасування таблеток у блістери».

#### **Стадія 8. Фасування таблеток у блістери**

Таблетки фасувати у блістери на термоформувачній блістерній машині. На початку фасування відбирати блістери на контроль герметичності.

В процесі фасування контролювати заповнення чарунок таблетками, маркування та зовнішній вигляд блістерів. Блістери з таблетками по конвеєру подаються на стадію 9 «Пакування».

#### **Стадія 9 Пакування**

Отримані блістери разом з інструкціями для медичного застосування пакують в пачки.

## ДОДАТОК Ж

Дослідження стабільності препарату Амлодипіну з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг с. 4  
(довгострокове зберігання: температура (25 °C ± 2 °C), відносна вологість (60 % ± 5 % RH))

Випробування	Вимоги НД	Термін вивчення						
		початкова	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяці
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація**	Має відповідати вимогам	Відповідає	-	-	-	-	-	-
Середня маса **	Від 0,185г до 0,215 г (0,200 г ± 7,5 %)	0,201	0,205	0,205	0,208	0,207	0,204	0,205
Однорідність дозованих одиниць**	Має витримувати вимоги	Відповідає	-	-	-	-	-	-
Розчинення: <i>Амлодипіну бесилат</i> <i>Еналаприлу малеат</i>	Не менше 80 % (Q) через 30 хв	95,0 101,7	99,6 100,2	97,8 97,9	98,2 99,5	101,0 98,6	97,5 97,8	97,2 94,2
Супровідні домішки Амлодипін: <i>Амлодипіну домішки А</i> <i>Будь-якої неідентифікованої домішки</i> <i>Сума домішок</i> Еналаприлу малеат: <i>Еналаприлату</i> <i>Еналаприлу дикетопіперазину</i> <i>Будь-якої неідентифікованої домішки</i> <i>Сума неідентифікованих домішок</i>	Не більше 1,0 % Не більше 0,2 % Не більше 2,0 % Не більше 1,5 % Не більше 0,5 % Не більше 0,3 % Не більше 1,0 %	н.м.к.в. н.м.в. 0,20 0,21 н.м.в. 0,11 0,11	0,18 н.м.к.в. 0,35 0,33 н.м.в. 0,12 0,12	0,25 0,01 0,35 0,40 н.м.в. 0,10 0,10	0,26 0,16 0,39 0,40 н.м.в. 0,10 0,12	0,33 0,20 0,37 0,40 0,12 0,15 0,15	0,48 0,22 0,44 0,46 0,16 0,17 0,19	0,40 0,25 0,45 0,62 0,17 0,13 0,13
Кількісне визначення: <i>Амлодипіну</i> <i>Еналаприлу малеат</i>	Від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки	5,02 5,00	5,0 4,97	5,03 4,96	5,03 5,03	5,05 5,1	5,02 5,08	5,00 5,08
Мікробіологічна чистота*	Має відповідати вимогам	Відповідає	-	-	-	-	-	Відповідає

Примітка. \* – показники контролюються на початку та в кінці терміну придатності. \*\* - показники контролюються на початку терміну придатності; н.м.в. – нижче межі визначення; н.м.к.в. – нижче межі кількісного визначення.

**Висновок:** препарат відповідає вимогам СП за перевіреними показниками.

Продовження додатку Ж

**Дослідження стабільності препарату Амлодипіну з еналаприлом, таблетки, 5 мг/5 мг с. 4**  
(прискорене зберігання: температура (40 °C ± 2 °C), відносна вологість (75 % ± 5 % RH))

Випробування	Допустима норма	Контрольна точка		
		початкова	3 місяці	6 місяців
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до жовтого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація**	Має відповідати вимогам	Відповідає	-	-
Середня маса	Від 0,185 г до 0,215 г (0,200 г ± 7,5 %)	0,201	0,205	0,200
Однорідність дозованих одиниць**	Має витримувати вимоги	Відповідає	-	-
Розчинення: <i>Амлодипін</i> <i>Еналаприл</i>	Не менше 80 % (Q) через 30 хв	95,0 101,7	96,7 94,2	96,0 95,0
Супровідні домішки Амлодипін: <i>Амлодипіну домішки А</i> <i>Будь-якої неідентифікованої домішки</i> <i>Сума домішок</i> Еналаприлу maleат: <i>Еналаприлату</i> <i>Еналаприлу дикетопіперазину</i> <i>Будь-якої неідентифікованої домішка</i> <i>Сума неідентифікованих домішок</i>	Не більше 1,0 % Не більше 0,2 % Не більше 2,0 % Не більше 1,5 % Не більше 0,5 % Не більше 0,3 % Не більше 1,0 %	н.м.к.в. н.м.в. 0,20 0,21 н.м.в. 0,11 0,11	0,18 н.м.к.в. 0,23 0,57 0,25 0,15 0,29	0,16 н.м.к.в. 0,22 0,58 0,29 0,18 0,45
Кількісне визначення: <i>Амлодипін</i> <i>Еналаприл</i>	Від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки	5,02 5,00	4,97 5,06	4,96 5,1
Мікробіологічна чистота*	Має відповідати вимогам	Відповідає	-	Відповідає
Примітка. * – показники контролюються на початку та в кінці терміну придатності; ** – показники контролюються на початку терміну придатності; н.м.в. – нижче межі визначення; н.м.к.в. – нижче межі кількісного визначення.				

**Висновок:** препарат відповідає вимогам СП за перевіреними показниками.

## ДОДАТОК 3



## ДОДАТОК К.1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**  
 Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодініну з еналаприлом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
 м. Київ, вул. Кирилівська, 63, АТ «Фармак»  
 аспірант Бегей Н.С.
3. **Джерело інформації:**  
 1. Бегей Н.С., Тригубчак О.В. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодініну з еналаприлом. Український біофармацевтичний журнал. 2020; 2 (63):24-29.  
 2. Бегей Н.С., Тригубчак О.В. Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодініну з еналаприлом. Фармацевтичний журнал. 2020;1:41-53.
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні дисциплін «Промислова технологія фармацевтичних виробництв» та «Фармацевтична хімія».
5. **Термін впровадження:** з 01.02.2023 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Проведено фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодініну з еналаприлом. У результаті досліджень був визначений вплив кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодініну з еналаприлом. Дана розробка застосовується у навчально-дослідній роботі студентів та науковій роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, а також бути використані у інших галузях фармації.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробленню фармако-технологічних досліджень при розробці складу лікарських засобів як одних із ключових етапів фармацевтичної розробки.

Завідувач кафедри технології  
 біологічно активних сполук,  
 фармації та біотехнології

Віра ЛУБЕНЕЦЬ

## ДОДАТОК К.2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** У роботі зібрано дані літератури щодо отримання багатошарових таблеток, проаналізовано їх склад і технологію. Пояснюються основні принципи створення багатошарових таблеток, які включають переваги, недоліки, методи отримання і типи таблетних машин. На прикладах наведено характеристику складу шарів негайного та тривалого вивільнення, показано особливості методів приготування таблетних мас. Виділено методи оцінки двошарової таблетки і фактори впливу на кінетику вивільнення.

**2. Установа, автори:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, вул. Глибока, 19А м. Тернопіль, 46000 ( Курс технології ліків), АТ «Фармак» вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080, к.фарм.н, доц. АТ «Фармак» О. В. Тригубчак, д.фарм.н., професор Т. А. Грошовий, аспірант АТ «Фармак» Н. С. Бегей, АТ «Фармак» Ю. В. Найда.

**3. Джерело інформації:** СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ/- О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий, Н. С. Бегей, Ю. В. Найда./ ISSN 2312-0967. Фармацевтичний часопис. 2018. №2, ст.102-110. УДК 615.453.6.014/07 DOI 10.11603/2312-0967.2018.2.9005 Рекомендована д. фарм. наук, проф. Д. І. Дмитрівським.

**4. Де впроваджено:** в освітній процес кафедри фармацевтичних дисциплін Ужгородського національного університету

**5. Форма впровадження:** освітній процес

**6. Термін впровадження:** 2023-2024 р.

**7. Ефективність впровадження:** Багатошарові таблетки – це нові системи доставки лікарських засобів, у яких в одній лікарській формі поєднуються речовини з різними профілями вивільнення. Для поліпшення профілів вивільнення до шару негайного вивільнення додають дезінтегранти. Шар пролонгованого вивільнення включає матричний полімер. Розрізняють різні технології двошарових таблеток. У роботі зібрано дані літератури щодо отримання багатошарових таблеток, проаналізовано їх склад і технологію. Пояснюються основні принципи створення багатошарових таблеток, які включають переваги, недоліки, методи отримання і типи таблетних машин. На прикладах наведено характеристику складу шарів негайного та тривалого вивільнення, показано особливості методів приготування таблетних мас. Виділено методи оцінки двошарової таблетки і фактори впливу на кінетику вивільнення.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри  
фармацевтичних дисциплін  
Ужгородського національного університету  
к. фарм.н., доцент

 Олег ДЕВІНЯК

## ДОДАТОК К.3

ІАГНЕРДЖУЮ

Проректор ЗНУ з наукової роботи

Дніпровського національного медичного

університету ім. М.І.Пирогова

проф. Олена ВЛАСЕНКО

17 жовтня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Приміщення для впровадження:** Розробка складу, технології та дослідження таблеток амлодипіну з енітадритом.
2. **Установка-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МНЗ України, кафедра управління та економіки фармацевції з технологією ліків, 46000, м.Тернопіль, вул. Руська, 36; аспірантка Бегей Н.С., д.фарм.н., проф. Грошомий Г.А.

**Джерела інформації:**

1. Бегей Н. С., Григубчак О. В. Дослідження впливу кількісних характеристик дисперсійних розчинів на деякі показники якості таблеток амлодипіну з енітадритом Український біофармацевтичний журнал. 2020. №2. С.24-29.
2. Григубчак О. В., Грошомий Г. А., Бегей Н. С., Найда Ю. В. Створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатопарових таблеток. Фармацевтичний часопис 2018. №2. С.102-110.
3. Бегей Н. С., Григубчак О. В. Фармакотехнологічні дослідження під час розроблення складу таблеток амлодипіну з енітадритом. Фармацевтичний журнал. 2020. №1. С.41-55.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра фармацевції

3. **Результати застосування** пропозиції та період з жовтень-листопад 2022 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фармацевції на практичних заняттях.
4. **Ефективність впровадження** за критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 2). Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо тем «Тверді лікарські засоби».
5. **Зауваження, пропозиції:** не повідомляв.
6. **Затверджено** на засіданні кафедри 02-02-2023 р. (протокол №11).

**Відповідальна за впровадження:**завідувач кафедри фармацевції,  
д. фарм. н., проф.


Олена КРІВНІЙ

## ДОДАТОК К.4

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Дніпровського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
вул. Г. Е. Сковороди



22. 02.

02.

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва проєкту для впровадження:** Розробка складу, технології та дослідження таблеток амлодіпину з еналаприлом

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. Г. Я. Горбаченського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; аспірант Н. С. Бегей, д.фарм.н., проф. Т. А. Грошований.

**3. Джерела інформації:**

1. Суцязний етап створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошований, Н. С. Бегей, Ю. В. Наїда. *Фармацевтичний часопис*. 2018, № 2, С. 101-110.
2. Бегей Н. С., Тригубчак О. В. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодіпину з еналаприлом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020, № 2 (63), С. 24-29.
3. Бегей Н. С., Тригубчак О. В. Фармакологічні дослідження під час розроблення складу таблеток амлодіпину з еналаприлом. *Фармацевтичний журнал*. 2020, Т. 25, № 1 С. 41-55.
4. Begei N., Tryhubchak O., Pryunak V. Development of amlodipine and enalapril combined tablets based on quality by design and artificial neural network for confirming of qualitative composition. *Rheumatism*. 2022, Vol. 9(3), P. 779-789.

**4. Впровадження:** у навчальній процесі кафедри технології ліків і біофармації Дніпровського національного медичного університету імені Данила Галицького при навченні темат «Таблетки»

**5. Термін впровадження:** з 1.09. 2022 р.

**Ефективність впровадження:**

Показники	З даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Висновками розробки показано, що ефективність впровадження підтвердіть критерієм, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.		

*Відповідальні за впровадження:*

Доцент кафедри технології ліків і біофармації  
ДНМУ імені Данила Галицького

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
ДНМУ імені Данила Галицького, професор

К. Ф. Ращенко

С. Б. Білець



## ДОДАТОК К.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного  
університету

проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА



*Бережук* 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Розробка складу, технології та дослідження таблеток амлодіпину з еналаприлом

2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра управління та економіки фармацевції з технологією ліків, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; аспірантка Бегей Н.С., д.фарм.н., проф. Грошовий Т.А.

**Джерела інформації:**

1. Бегей Н. С., Тригубчак О. В. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодіпину з еналаприлом *Український биофармацевтичний журнал*, 2020, №2, С.24-29.
2. Тригубчак О. В., Грошовий Т. А., Бегей Н. С., Найда Ю. В. Сучасний етап створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатонарових таблеток *Фармацевтичний часопис* 2018, №2, С. 102-110.
3. Бегей Н. С., Тригубчак О. В. Фармако-технологічні дослідження під час розроблення складу таблеток амлодіпину з еналаприлом. *Фармацевтичний журнал* 2020, №1, С.41-55.
4. Behei N., Tryhubchak O., Pryumak V. Development of Amlodipine and Enalapril Tablets Based on QbD Using an Artificial Neural Networks, *Pharmacia*, 2022, 69(3): 779-789.

3. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету при вивченні теми «Промислове виробництво таблеток».

4. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

5. **Термін впровадження:** 2023-2024 рр.

6. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
зав. кафедри технологій фармацевтичних  
препаратів НФаУ  
д.фарм.н., проф.

Олександр КУХТЕНКО

## ДОДАТОК К.6



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Розробка складу, технології та дослідження таблеток амлодіпіну з еналаприлом.
- 2. Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36; аспірантка Берегій Н.С., д.фарм.н., проф. Грошовий Т.А.

## Джерела інформації:

1. Bereh N., Tryhubchak O., Pryumak B. Development of Amlodipine and Enalapril Tablets Based on QbD Using an Artificial Neural Networks. *Pharmacia* (2022). 69(3): 779-789.
2. Берегій Н.С., Тригубчак О.В. Дослідження профілів розчинення таблеток амлодіпіну з еналаприлом. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022; 132(3):68-75.
3. Берегій Н.С., Тригубчак О.В. Фармако-технологічні дослідження при розробці складу таблеток амлодіпіну з еналаприлом. *Фармацевтичний журнал*. 2020; 1:41-53.
4. Берегій Н.С., Тригубчак О.В. Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодіпіну з еналаприлом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020; 2 (63):24-29

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фармації Буковинського державного медичного університету (БДМУ).

**3. Термін впровадження:** 2022-2023 н. р.

**4. Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносилися

**6. Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри фармації БДМУ, 06.03.2023 р. (протокол № 14)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

Буковинського державного медичного університету,  
кандидат фармацевтичних наук, доцент

 Олег ГЕРУШ

## ДОДАТОК Л

Фармак	Протокол аналізу АФІ / ДР / ППМ / ЛЗ / ДД / МВ / in bulk	Form000475/3
		Сторінка: 1/1

## АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО «ФАРМАК»

Україна, 04080, місто Київ, вулиця Кирилівська, будинок 63  
Тел./факс (044) 496-87-87

**Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/ 5 мг**  
(назва зразка)

Номер серії:	401		
Аналіз виконано згідно:	Проекту МКЯ		
№	Найменування показників	Вимоги	Результати
1	Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, від білого до майже білого кольору	Відповідає
2	Ідентифікація амлодипін	На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення. Амлодипін», час утримування піка амлодипіну має співпадати з часом утримування піка амлодипіну на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ .	Відповідає
	еналаприл	На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення. Еналаприл», час утримування піка еналаприлу має співпадати з часом утримування піка еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ .	Відповідає
3	Середня маса	Від 0,190 г до 0,210 г ( $0,200 \text{ г} \pm 5\%$ )	0,201 г
4	Однорідність дозованих одиниць амлодипін еналаприл	Має витримувати вимоги Має витримувати вимоги	Витримує AV=4,9 AV=3,1
5	Супровідні домішки амлодипін амлодипіну домішка А	Не більше 1,0 %	0,10 %
	будь-якої неспецифікованої домішки суми домішок еналаприл	не більше 0,2 % не більше 2,0 %	<МКВ 0,10 %
	еналаприлату	не більше 1,5 %	0,18 %
	еналаприлу	не більше 0,5 %	<МКВ
	дикетопіперазину	не більше 0,3 % не більше 1,0 %	0,12 % <МКВ
будь-якої невідомої домішки суми невідомих домішок			
6	Мікробіологічна чистота	критерій прийнятності: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) $10^3$ КУО/г; загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) $10^2$ КУО/г. Відсутність Escherichia coli в 1г.	Відповідає
7	Розчинення амлодипін еналаприл	не менше 80 % (Q) за 30 хв не менше 80 % (Q) за 30 хв	98 % 100 %
8	Кількісне визначення амлодипін	від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки	5,03 мг
	еналаприлу	від 4,75 мг до 5,25 мг в перерахуванні на середню масу однієї таблетки	5,10 мг

**Висновок:** Препарат відповідає вимогам проекту МКЯ.

Посада

ПІБ

Підпис

Начальник ВАР

Кондратова Ю.А.

