

ГБОУ ВПО «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИВАНЦОВ ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДИК АНАЛИЗА ЛЕ-
КАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИ-
ЗИНОПРИЛ И ДЕ-КРИЗ®**

(14.04.01 – технология получения лекарств
14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научные руководители:
доктор фармацевтических наук,
профессор Вдовина Г.П.

доктор фармацевтических наук,
профессор Ярыгина Т.И.

Пермь – 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Значение лизиноприла в клинической практике.....	13
1.2. Методы определения лизиноприла в лекарственных препаратах....	21
1.3. Оценка качества комбинированных лекарственных препаратов, содержащих амлодипина бесилат и ингибиторы АПФ.....	25
1.4. Некоторые аспекты влияния фармацевтических факторов на биодоступность, терапевтическую активность и безопасность лекарственных препаратов.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Характеристика объектов, вспомогательных материалов и реактивов.....	39
2.2. Методы исследования.....	41
2.3. Приготовление буферных растворов.....	47
2.4. Критерии проверки пригодности хроматографической системы	48
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВОВ И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛИЗИНОПРИЛ И ДЕ-КРИЗ®	49
3.1. Разработка состава и технологии таблеток лизиноприла.....	49
3.1.1. Изучение физико-химических и технологических свойств лизиноприла.....	49
3.1.2. Влияние вспомогательных веществ на технологические свойства таблеток и гранулятов лизиноприла.....	50
3.1.3. Выбор оптимальных технологических условий прессования таблеток лизиноприла.....	62
3.1.4. Сравнительная оценка динамики высвобождения лизиноприла из таблеток	65

3.1.5. Изучение острой и суохронической токсичности таблеток лизиноприла	68
3.2. Разработка состава и технологии таблеток Де-Криз®	70
3.2.1. Изучение физико-химических и технологических свойств смеси амлодипина и лизиноприла.....	70
3.2.2. Влияние вспомогательных веществ на технологические свойства гранулятов и таблеток Де-Криз®	71
3.2.3. Выбор оптимальных технологических условий прессования таблеток Де-Криз®	82
3.2.4. Сравнительная оценка динамики высвобождения амлодипина и лизиноприла из таблеток Де-Криз®	85
3.2.5. Изучение острой и субхронической токсичности таблеток Де-Криз®	88
Выводы по главе 3	91
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК ЛИЗИНОПРИЛА 5 МГ, 10 МГ И 20 МГ	92
4.1. Разработка методики количественного определения лизиноприла спектрофотометрическим методом.....	92
4.2. Разработка методик анализа таблеток лизиноприла методом ВЭЖХ	95
4.2.1. Выбор условий хроматографирования	95
4.2.2. Определение специфичности методики	98
4.2.3. Проверка пригодности хроматографической системы	102
4.2.4. Определение линейности методики количественного определения	103
4.2.5. Предел количественного определения лизиноприла	104
4.2.6. Оценка правильности методики количественного определения лизиноприла в таблетках	105

4.2.7. Оценка прецизионности методики количественного определения лизиноприла в таблетках	111
4.2.8. Определение предела обнаружения лизиноприла дикетопиперазина	113
4.2.9. Определение посторонних примесей в таблетках лизиноприла	114
4.3. Изучение стабильности таблеток лизиноприла	115
Выводы по главе 4	117
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК ДЕ-КРИЗ® 5 МГ + 10 МГ И 10 МГ + 20 МГ	119
5.1. Разработка методики количественного определения амлодипина и лизиноприла спектрофотометрическим методом.....	119
5.2. Разработка методики количественного определения амлодипина и лизиноприла методом ВЭЖХ.....	121
5.2.1. Выбор условий хроматографирования для совместного количественного определения амлодипина и лизиноприла.....	121
5.2.2. Определение специфичности методики	124
5.2.3. Проверка пригодности хроматографической системы	127
5.2.4. Определение аналитической области и линейности методики	128
5.2.5. Предел количественного определения методики	130
5.2.6. Оценка правильности методики количественного определения амлодипина и лизиноприла в таблетках Де-Криз®	131
5.2.7. Оценка прецизионности методики количественного определения лизиноприла в таблетках	139
5.3. Разработка методики определения посторонних примесей в таблетках Де-Криз® методом ВЭЖХ.....	140
5.3.1. Выбор условий получения продуктов окисления амлодипина	140

5.3.2. Выбор условий хроматографирования для определения посторонних примесей амлодипина и лизиноприла	144
5.3.3. Определение специфичности методики определения посторонних примесей	148
5.3.4. Проверка пригодности хроматографической системы	152
5.3.5. Определение посторонних примесей в таблетках Де-Криз [®] ..	153
5.4. Изучение стабильности таблеток Де-Криз [®]	156
Выводы по главе 5	159
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	163
ПРИЛОЖЕНИЕ	188

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АЦН – ацетонитрил для хроматографии

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ВЭТСХ – высокоэффективная тонкослойная хроматография

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ГФ – государственная фармакопея

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда

НД – нормативная документация

ОПМЦ – оксипропилметилцеллюлоза

ОПР – опытно-промышленный регламент

ПВП – поливинилпирролидон

ППХС – проверка пригодности хроматографической системы

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

СО – стандартный образец

ТБАГС – тетрабутиламмония гидросульфат

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТЭА – триэтиламин

УФ – ультрафиолетовый

ФБР – фосфатный буферный раствор

ФСП – фармакопейная статья предприятия

EP - European Pharmacopoeia – Европейская Фармакопея

RSD – Relative standard deviation – относительное стандартное отклонение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Артериальная гипертония является не только одним из наиболее широко распространенных заболеваний человечества, но и главным фактором риска сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности населения.

По данным ВОЗ 2011 года у каждого третьего взрослого человека в мире имеется повышенное кровяное давление, являющееся причиной около половины всех случаев смерти от инсульта и болезней сердца [124, 145]. В России распространенность АГ составляет среди мужчин 39,2%, среди женщин — 41,1% [55, 93].

В настоящий момент лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных иАПФ с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его в самых различных ситуациях [17, 62, 89, 148].

Этот препарат имеет ряд преимуществ. Прежде всего, он поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени, поэтому возможно применение у пациентов с нарушениями функции печени, отсутствует взаимодействие на уровне печени с лекарственными веществами и алкоголем.

Учитывая высокую терапевтическую активность и низкую токсичность лизиноприла, разработка его таблетированной лекарственной формы и НД на таблетки является актуальной.

В рекомендациях Европейского общества АГ/Европейского общества кардиологов назначение комбинации двух гипотензивных препаратов впервые рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения АГ [148].

К преимуществам комбинации лизиноприла с амлодипином относятся высокая сопоставимость фармакокинетических профилей препаратов, обеспечивающих 24-часовой период действия: отсутствие конкурентного метаболизма в печени, возможность дополнительного комбинирования с другими лекарственными средствами (статины, нитраты, антиагреганты и др.), гидрофильность с низкой накопительной способностью в жировой ткани и большим эффектом у

тучных больных. Наличие метаболической инертности и выраженных органо-протективных свойств позволяет применять лизиноприл и амлодипин у больных АГ с сопутствующим метаболическим синдромом, СД, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [72, 139].

Накоплено достаточно много данных об эффективности и безопасности комбинации амлодипина и лизиноприла, в т.ч. в сравнении с монотерапией амлодипином и лизиноприлом. Большинство из них демонстрируют более выраженный гипотензивный эффект, лучшую переносимость комбинированного подхода [33].

Помимо этого на сегодняшний день в России зарегистрировано только две оригинальные фиксированные комбинации лизиноприла и амлодипина: «Экватор» производства ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) «Эквакард» производства «Микро Лабс Лимитед» (Индия). Поэтому появление на российском рынке отечественного дженерика Де-Криз[®] является актуальным.

Согласно маркетинговым исследованиям по продажам и жизненному циклу, проведенным ЗАО «Медисорб», и в связи с ростом числа заболеваний артериальной гипертензией на предприятии принято решение о внедрении в производство вышеуказанных препаратов.

В связи с тем, что многие составы, технологии и методики анализа лекарственных препаратов запатентованы производителями, субстанции и вспомогательные вещества, произведенные разными производителями, имеют различные физические и технологические свойства и для производства готовых лекарственных средств используется оборудование с различными технологическими характеристиками, разработка собственных составов, технологий и методик анализа таблеток лизиноприла и комбинированного препарата Де-Криз[®] является актуальной задачей.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей диссертационной работы является разработка составов, технологии, методик анализа и способов стандартизации таблеток антигипертензивных препаратов лизиноприла и Де-Криз[®].

Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие **задачи**:

1. На основании технологических и биофармацевтических исследований разработать составы и технологию таблетированных лекарственных форм лизиноприла и Де-Криз[®].

2. Провести сравнительные исследования биоэквивалентности в опытах «in vitro» разработанных и оригинальных препаратов.

3. Разработать методики анализа, нормативные показатели качества таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз[®] и провести валидацию.

4. Изучить стабильность таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз[®] в зависимости от вида упаковки и условий хранения.

5. Разработать комплект нормативной документации (ФСП и ОПР) на таблетки лизиноприла и таблетки Де-Криз[®] с целью государственной регистрации и дальнейшего промышленного производства.

Научная новизна работы. В процессе комплексного исследования технологических свойств субстанции лизиноприла и смеси субстанций амлодипина и лизиноприла установлены их неудовлетворительные для прессования таблеток технологические свойства, необходимость введения вспомогательных веществ и использования метода влажного гранулирования. На основании изучения влияния вида и количества вспомогательных веществ с помощью математического планирования эксперимента разработаны оптимальные составы и рациональная технология производства таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз[®].

При изучении кинетики высвобождения действующих веществ в опытах «in vitro», острой и субхронической токсичности разработанных таблеток лизиноприла и Де-Криз[®] в сравнении с оригинальными препаратами установлены их биоэквивалентность и эквитоксичность.

Разработаны методики количественного определения действующих веществ и посторонних примесей методом ВЭЖХ в таблетках лизиноприла и таблетках Де-Криз[®]. Проведенная валидация разработанных методик доказала их пригодность для практического использования.

Условия хроматографирования из методик количественного определения действующих веществ в таблетках лизиноприла и таблетках Де-Криз[®] распространены на следующие показатели качества в проектах ФСП: подлинность, тест «Растворение» и однородность дозирования.

Практическая значимость работы и внедрение результатов исследования.

1. Разработаны и апробированы с положительным результатом в промышленных условиях ЗАО «Медисорб»:

- состав, технология, ОПР и методики стандартизации на Лизиноприл, таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг (акт апробации от 10.10.2011 г., ОПР № 24062052-122-2009 и акт апробации от 13.12.2011 г. соответственно);

- состав, технология, ОПР и методики стандартизации на Де-Криз[®], таблетки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг (акт апробации от 14.03.2012 г., ОПР № 24062052-167-2013 и акт апробации от 20.04.2012 г. соответственно).

2. Разработаны и представлены в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ с целью государственной регистрации:

- ФСП на Лизиноприл, таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг;

- ФСП на Де-Криз[®], таблетки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг.

3. Получены разрешения на проведение клинических исследований:

- № 237 от 08.04.2013 г. на Лизиноприл, таблетки 20 мг;

- № 246 от 10.04.2013 на Де-Криз[®], таблетки 10 мг + 20 мг.

4. Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (акт внедрения от 09.09.2013 г.).

Апробация работы. Результаты и основные положения диссертационной работы доложены на Ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2010), 68-й Открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2010), XVIII Российском национальном конгресс «Человек и лекарство» (Москва,

2011), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биотехнология и биомедицинская инженерия» (Курск, 2011), Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации» (Пермь, 2011), V Международной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2012), 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2013), 80-ой Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2013).

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, заключается в том, что он на 90 % является основным исполнителем исследований. Определение острой и субхронической токсичности разработанных препаратов (остальные 10 % исследований) проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России без непосредственного участия автора. При выполнении работы автор освоил и самостоятельно выполнил все методики исследования (кроме исследования токсичности препаратов), провел обработку данных с использованием современных статистических методов, написал публикации по теме диссертации.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 9 статей, из которых 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (номер государственной регистрации – 01.9.50.007417). Тема утверждена на заседании научно-координационного сове-

та ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 3 от 24.11.2011 г.).

Положения, выносимые на защиту:

- результаты выбора оптимального состава и технологии таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз[®];
- результаты биофармацевтического изучения исследуемых таблеток;
- методики стандартизации таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз[®];
- экспериментальные данные по изучению стабильности таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз[®].

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальностей, конкретно пунктам 3, 4 и 6 паспорта «технология получения лекарств» и пунктам 2 и 3 паспорта «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2-5), общих выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 256 страницах машинописного текста (из них 69 страниц приложения), содержит 78 таблиц, 40 рисунков, 216 библиографических источников, из которых 122 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Значение лизиноприла в клинической практике

Лизиноприл – иАПФ, известный с 80-х годов прошлого века, по сути, являющийся дериватом эналаприлата – активного метаболита эналаприла. В химической структуре лизиноприла присутствует карбоксильная группа, которая и связывает цинксодержащий домен АПФ, вследствие чего происходит снижение синтеза ангиотензина II и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в целом [62]. Из всех известных на сегодняшний день иАПФ только для лизиноприла кривая зависимости эффекта от дозы носит линейный характер [198].

В отличие от большинства иАПФ, лизиноприл не является пролекарством и не требует первичной метаболической активации в печени, не содержит сульфгидрильные группы, являющиеся причиной ряда побочных эффектов (нейтропения и протеинурия). Меньший риск конкурентного метаболизма обеспечивает большее преимущество лизиноприла при его комбинированном применении с другими препаратами [14].

После приема внутрь от 6 до 60 % препарата абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла. Лизиноприл гидрофилен и практически не связывается с белками плазмы. Практически не биотрансформируется в организме, выводится почками в неизменном виде, имеет очень низкую проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Период полувыведения – 12 ч [104, 211].

Максимум действия лизиноприла наступает через 4 - 8 часов после приема внутрь, препарат определяется в крови в течение 12 - 24 часов [194]. Константа сродства АПФ к лизиноприлу была сопоставима с таковой у эналаприла и каптоприла, однако диссоциационный период полувыведения препаратов составил 105, 27 и 9 мин соответственно, что свидетельствует о большем сродстве лизиноприла к АПФ [151].

Изначально лизиноприл был зарегистрирован как препарат для лечения АГ. Результаты многих крупных многоцентровых рандомизированных исследо-

ваний дают основания к широкому использованию лизиноприла в качестве антигипертензивного препарата [34]. Например, несмотря на неоднозначность результатов очень крупного исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (включено более 40 тыс. человек), антигипертензивный эффект лизиноприла не подлежит сомнению [167, 168].

Антигипертензивная активность лизиноприла сравнима с действием других антигипертензивных средств (β -блокаторов, диуретиков, блокаторов Ca^{2+} каналов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов и др.) и приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности (фатальный инсульт, фатальный ИМ и др.) и частоты развития других осложнений АГ (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт и др.) [121, 127, 159, 166, 186].

Важно, что лизиноприл не только обеспечивает существенное снижение АД, но и его суточный профиль действия удовлетворяет требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам такими уважаемыми регуляторными инстанциями, как FDA (U.S. Food and Drug Administration), JNC-VI (The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) [190]. Причем адекватное снижение АД с помощью лизиноприла достигается практически у всех возрастных и расовых категорий больных [189, 210].

Лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением, так как это единственный гидрофильный иАПФ с продолжительностью действия 24–30 ч, не распределяющийся в жировой ткани [62]. Исследование TROPHY (Treatment in Obese Patients With Hypertension) продемонстрировало эффективность применения лизиноприла для лечения гипертонии у таких больных [162].

В настоящее время большое внимание уделяют метаболической нейтральности гипотензивных препаратов. Поэтому важным преимуществом лизиноприла является высокая эффективность у больных с метаболическими факто-

рами риска. Так в исследовании ALLHAT частота новых случаев СД, выявленных через два года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через четыре года от начала лечения. У больных, принимавших лизиноприл, оказался ниже уровень глюкозы крови. Эти различия стали достоверными уже через два года исследования и оставались статистически значимыми до его окончания [189].

Одним из важных требований, предъявляемых к современным гипотензивным препаратам, является их протективное действие в отношении поражения основных органов-мишеней при АГ, прежде всего таких как ГМЛЖ и нефропатия [89].

ГМЛЖ является независимым фактором риска у больных АГ. В исследованиях SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation) [100] и ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) [165] было доказано, что лизиноприл обладает высоким кардиопротективным эффектом и достоверно уменьшает ГМЛЖ.

Нефропротективное действие лизиноприла было продемонстрировано на различных стадиях диабетической нефропатии вне зависимости от наличия АГ. Исследования BRILLIANT (Blood Pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipin Trial) и EUCLID (European Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) доказали нефропротективный эффект лизиноприла у больных СД [96, 112, 177]. Кроме того, в исследовании EUCLID также установлено, что лизиноприл значительно снижает риск прогрессирования ретинопатии у обследуемых пациентов [135].

Важнейшим показанием к применению лизиноприла является СН. Назначение лизиноприла таким пациентам приводит к увеличению физической активности, повышению качества жизни и улучшению функционального класса СН [163, 178]. Кроме того, как и все иАПФ, применение лизиноприла приводит к уменьшению общей смертности пациентов, а также сочетанной частоты

смертности и госпитализации пациентов вследствие СН [142]. Согласно данным исследования ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), выраженность этого эффекта возрастает при использовании более высоких доз лизиноприла [120].

Лизиноприл стал одним из первых иАПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни пациентов с ИМ. Результаты исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) показали, что назначение лизиноприла с первых суток ИМ значительно снижает общую смертность больных [29]. Даже через 6 мес. после ИМ показатели общей смертности были значительно ниже в группе лизиноприла при сравнении с контрольной группой и группой пациентов, получавших трансдермальный нитроглицерин. Прием лизиноприла в течение первых 6 нед. после ИМ способствовал существенному улучшению инотропной функции левого желудочка [143, 144].

Помимо клинической эффективности и переносимости, к основным характеристикам различных стратегий лечения или профилактики относится эффективность затрат. Чтобы рекомендовать использование препарата в условиях ограниченного финансирования, необходимо понять, насколько оправданным с экономической точки зрения является его применение. В работе Рудакова А.В. проведен анализ «затрат – эффективности» лизиноприла в различных клинических ситуациях [71]. В исследовании показано, что лизиноприл характеризуется не только высокой клинической эффективностью у пациентов с АГ, СН, СД, поражением органов-мишеней и в раннем постинфарктном периоде, но и высокой эффективностью затрат в этих клинических ситуациях.

Таким образом, лизиноприл является одним из эталонных иАПФ, с которым удобно работать врачам в самых различных клинических ситуациях.

По состоянию на сегодняшний день доказана возможность комбинирования лизиноприла практически со всеми другими антигипертензивными средствами: диуретиками, β -блокаторами, блокаторами Ca^{2+} каналов, блокаторами ангиотензиновых рецепторов и т.д. Например, с гидрохлортиазидом [25, 117, 131, 141], карведилолом [129, 130], нифедипином [119], нисолдипином [209], амло-

дипином [66], валсартаном [214], кандесартаном [103, 128] и др. Во многих случаях это ведет к повышению эффективности проводимого лечения.

Комбинирование иАПФ и длительно действующих блокаторов Ca^{2+} каналов является очень удачным для снижения влияния факторов риска и выраженности повреждений органов [174, 208].

К преимуществам комбинации лизиноприла с амлодипином относятся высокая сопоставимость фармакокинетических профилей препаратов, обеспечивающих 24-часовой период действия; отсутствие конкурентного метаболизма в печени, возможность дополнительного комбинирования с другими лекарственными средствами (статины, нитраты, антиагреганты и др.), гидрофильность с низкой накопительной способностью в жировой ткани и большим эффектом у тучных больных. Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять лизиноприл и амлодипин у больных АГ с сопутствующим метаболическим синдромом, СД, ишемической болезнью сердца и СН [72].

В нескольких клинических исследованиях было установлено, что сочетанная терапия амлодипином и лизиноприлом в виде отдельных таблетированных препаратов и в индивидуально подобранных дозах оказывает выраженный гипотензивный эффект, существенно превосходящий каждый из компонентов, применяемых в виде монотерапии, и отличается хорошей переносимостью у больных с умеренной и тяжелой АГ [45, 91, 105, 137], а также уменьшает диастолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью [23, 106] и снижает альбуминурию у лиц с СД 2-го типа и диабетической нефропатией [206].

В ряде клинических испытаний выявлены истинно синергические (не зависящие от снижения АД), органопротективные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии [123]. Показано, что комбинация амлодипина и лизиноприла в большей степени вызывает регресс ГМЛЖ, чем каждый из препаратов в отдельности [180]. Важным аспектом органопротективного действия комбинации блокатора Ca^{2+} каналов и иАПФ является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (с изменением их структуры и эндотелиаль-

ной дисфункцией). Совместное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет возрастания продукции оксида азота [169].

Добавление амлодипина к лизиноприлу у больных с диабетической нефропатией и АГ позволило не только добиться снижения АД до целевого уровня, но и на 54% уменьшить степень протеинурии [206].

Цель проведенного в Венгрии многоцентрового рандомизированного двойного-слепого контролируемого испытания HAMLET (Hungarian multicenter study) [139] заключалась в сравнении эффективности и переносимости монотерапии лизиноприлом (10 мг/сут) или амлодипином (5 мг/сут) с комбинированным применением препаратов в тех же дозах. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 18 – 65 лет с нелеченной или плохо контролируемой эссенциальной АГ (АД 140-179/90-99 мм рт. ст.). Период активного терапевтического вмешательства составил 8 нед. Полученные результаты убедительно доказали, что фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина не только эффективно снижает АД, но также способствует снижению риска кардиоваскулярных событий, обладает хорошей переносимостью и благоприятным комплаенсом. При этом была отмечена одинаково хорошая переносимость и безопасность комбинированной и монотерапии, при этом частота развития побочных эффектов, в частности, отеков голеней на фоне комбинированной терапии была значительно ниже.

В продолжение этого исследования в Венгрии ретроспективно проанализированы результаты применения врачами широкой практики указанной фиксированной комбинации у 1188 больных АГ. Данные оказались вполне представительными: 86 % больных, которые лечились по поводу АГ ранее, и 91 % новых больных АГ достигали на фоне применения этой комбинации целевого уровня систолического АД <140 мм рт. ст., лечение при этом хорошо переносилось [180].

Результаты венгерских исследований способствовали разработке компанией «Гедеон Рихтер» препарата, представляющего собой фиксированную

комбинацию лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг). В России данная комбинация в 2006 г. зарегистрирована под торговым названием Экватор[®]. За прошедшие годы накоплена обширная доказательная база результатов эффективности и безопасности применения Экватора[®] в различных группах больных АГ.

В ряде публикаций анализируется эффективность Экватора[®] у больных АГ без сосудистых осложнений и иных сопутствующих заболеваний [24, 58, 72, 78].

Эффективность лечения как хорошую (4 балла) и отличную (5 баллов) врачи оценили в 97,7 % случаев, больные – в 97,2 % наблюдений. Хорошая и отличная переносимость Экватора[®] была отмечена врачами в 96,7 % случаев, больными – в 97,2 % случаев [68].

Лечение Экватором[®] вызывало достоверное регрессирование ГМЛЖ, что подтвердил динамический контроль за электрокардиографическими и эхокардиографическими критериями этого показателя [15, 24, 43, 52], а также улучшение эластичности сосудистой стенки [16].

Экватор[®] эффективно снижал АД у больных СД и нарушением толерантности к глюкозе [94] и гипотиреозом [53, 74], а у пациентов с метаболическим синдромом помимо АД существенно снижал уровень С-пептида глюкозы и триглицеридов в плазме крови [57].

Анализу эффективности Экватора[®] у лиц с АГ и заболеваниями почек посвящено несколько исследований. В частности, сообщается, что применение указанного препарата у больных хроническим гломерулонефритом не только эффективно стабилизирует АД, но также снижает активацию РААС [49] и улучшает показатели внутрпочечной гемодинамики [30], способствуя, таким образом, сохранению функции почек и замедляя прогрессирование хронической почечной недостаточности.

Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в целом хорошо переносится больными, для уменьшения выраженности и количества побочных эффектов и улучшения переносимости лечения эффективно изменение схемы дозирования препарата Экватор[®] с переходом на двукратный прием по-

ловины фиксированной комбинации (т.е. 5 мг лизиноприла и 2,5 мг амлодипина) [14].

С. Frasag и соавт. [139] представлены результаты открытого проспективного многоцентрового исследования эффективности и безопасности лечения Экватором[®] (ALFESS, фаза III) амбулаторных пациентов в возрасте старше 55 лет с первичной АГ I или II степени, исходно принимавших блокатор Ca²⁺ каналов и/или иАПФ, но с неудовлетворительными результатами. Необходимость повышения дозы Экватора[®] до 2 таблеток в сутки отмечали у 31,9 % пациентов. В дополнение к повышенной дозе Экватора[®] 8,62 % пациентов принимали гидрохлоротиазид. АД снижалось до нормальных значений уже во время 2-го визита на 4-й неделе лечения у большинства пациентов, и эффект продолжал увеличиваться вплоть до конца 12-недельного периода исследования. Лечение было эффективным у большинства (более 92 %) пациентов. Побочные эффекты наблюдались у 8,26 % пациентов. Из них 1/3 эффектов исследователи связали с проводимым лечением.

В течение контролируемого исследования (на 195 пациентах) [164] побочные реакции у пациентов, получавших комбинированный препарат, не были более выраженными, чем у пациентов использовавших монотерапию. Побочные реакции соответствовали реакциям, описанным при приеме лизиноприла или амлодипина. Реакции обычно были слабыми, временными и редко оставались после отмены препарата. Наиболее частыми побочными явлениями при приеме Экватора[®] были головная боль (8 %), кашель (5 %) и головокружения (3 %).

Таким образом, фиксированная лекарственная комбинация лизиноприла и амлодипина обладает высокой антигипертензивной активностью и хорошо переносится больными. Сочетание амлодипина и лизиноприла существенно превосходит по антигипертензивному действию каждый из компонентов, используемых в виде монотерапии. Применение этой комбинации в клинической

практике повышает приверженность пациентов к лечению такой опасной сердечно-сосудистой патологии, как АГ.

1.2. Методы определения лизиноприла в лекарственных препаратах

Наиболее часто для количественного определения веществ в лекарственных формах используются спектрофотометрия в УФ- и видимой области, флуориметрия и ВЭЖХ [20]. ВЭЖХ также широко используется для определения посторонних примесей в лекарственных препаратах и в анализе биологических жидкостей.

Реагенты и условия, используемые для определения лизиноприла спектрофотометрическими методами, представлены в табл. 1.

Однако, во многих приведенных методиках используются токсичные органические растворители и дорогие реагенты, требуется длительный нагрев или реагенты мало чувствительны.

При использовании метода ВЭЖХ разделение веществ осуществляют на обращенно-фазовых колонках, заполненных силикагелем с привитыми группами C_8 или C_{18} . В качестве подвижных фаз применяют смеси фосфатных буферных растворов с метанолом или АЦН. Детектирование преимущественно проводят в УФ-области света.

Таблица 1 - Реагенты и условия, используемые для определения лизиноприла спектрофотометрическим и флуориметрическими методами

Реагент/условия реакции	λ , нм	Источник
1	2	3
Реакция конденсации с натрия гипохлоритом и фенилгидразином	362	[202]
о-Фталевый альдегид в присутствии 2-меркаптоэтанола в боратном буфере	340/455	[187, 202]
Хлорантил в водном растворе pH 9,5	346	[132]
Дихлон	580	
Реакция конденсации с ацетилацетоном и формальдегидом	356	
N-бромсукцинимид в ацетоне	353	[183]
Хлоранил в смеси 1,4-диоксан - ацетонитрил	-	[182]
7,7,8,8-тетрацианохинодиметан в полярной среде	743	
p-Хлораниловая кислота в полярной среде	525	
1-фтор-2,4-динитробензол в ацетонитриле при pH 8,2 в темноте при температуре 60 °С в течение 45 мин с последующим подкислением хлористоводородной кислотой	356,5 405,5	[176]
Нингидрин в диметилформамиде (ДМФА)	595	[170]
Аскорбиновая кислота в ДМФА	530	[107]
Нингидрин в присутствии ДМФА	600	
Нингидрин в ацетоне	410	
2 % спиртовой раствор нингидрина с добавлением 0,5 % раствора натрия карбоната	565	[7]
Водный раствор нингидрина в присутствии насыщенного раствора натрия гидрокарбоната	420	[201]
7-хлор-4-нитробензофуразан	465/528	[134]
2,4-динитрофторбензол	-	[199]
Флуоресцеин в метаноле	366/475	[172]
	227	[173]
7-хлор-4-нитробензо-2-окса-1,3-диазол	470/540	[125]
о-Фенилендиамин	399,5	[200]
1-Нафтиламин	-	[171]
Фосфатный буферный раствор pH 7,4	258	[95]

Условия хроматографирования при определении лизиноприла и его примесей в различных лекарственных формах представлены в табл. 2.

Авторы статьи [101, 111] использовали метод обращенно-фазовой ВЭЖХ для анализа ингибиторов АПФ (лизиноприл, эналаприл, беназеприл, квиналаприл и рамиприл) в лекарственных препаратах. Для анализа использовали

Таблица 2 - Условия определения лизиноприла и его примесей методом ВЭЖХ

Колонка	ПФ, %	Скорость потока, мл/мин	λ , нм	Определяемый параметр	Источник
1	2	3	4	5	6
LiChrosorb RP-C ₁₈ ; 200×4,6 мм; 5 мкм	АЦН - вода (20 : 80) (рН 3,8)	1,0	213	Количественное содержание лизиноприла	[133]
Inertsil C ₈ ; 250×4,6 мм; 5 мкм LiChrosorb RP-C ₈ ; 200×4,6 мм; 5 мкм	0,125 % раствор натрия 1-гексансульфоната в фосфатном буферном растворе рН 2,0 (4,1 г/л КН ₂ РО ₄) - АЦН (82 : 18)	1,0	215	Количественное содержание лизиноприла	[161, 192]
Spherisorb RP-C ₁₈ ; 250×4,6 мм; 5 мкм	0,125 % раствор натрия 1-гексансульфоната в фосфатном буферном растворе рН 2,0 (4,1 г/л КН ₂ РО ₄) - АЦН (80 : 20)	1,5	215	Количественное содержание лизиноприла	[147, 212]
Alltech Platinum EPS C ₈ ; 150×4,6 мм; 5 мкм	А: 0,030 М фосфатный буферный раствор рН 2,2 - АЦН (91 : 9) Б: АЦН Градиентное элюирование	1,0	215	Количественное содержание лизиноприла, посторонние примеси	[126]
Zorbax Extend C ₁₈ ; 150×4,6 мм; 5 мкм	А: 50 мМ КН ₂ РО ₄ рН 5,0 - АЦН (12 : 88) Б: 50 мМ КН ₂ РО ₄ рН 5,0 - АЦН (50 : 50) Градиентное элюирование	-	215	Количественное содержание лизиноприла, посторонние примеси	[116]
XTerra C ₁₈ ; 20×4,6 мм; 3,5 мкм	А: 25 мМ КН ₂ РО ₄ рН 5,0 - АЦН (93 : 7) Б: 25 мМ КН ₂ РО ₄ рН 5,0 - АЦН (50 : 50) Градиентное элюирование	1,0	215	Количественное содержание лизиноприла, посторонние примеси	[213]
Zorbax C ₈ ; 250×4,6 мм; 5 мкм	23 мМ NaH ₂ PO ₄ рН 5,0 - АЦН (96 : 4)	1,0	210	Количественное содержание лизиноприла	[157]
Hypersil Keystone C ₈ ; 250×4,6 мм; 5 мкм Октадецилсилил силикагель; 250×4,6 мм; 5 мкм	А: 26 мМ NaH ₂ PO ₄ рН 5,0 - АЦН (97 : 3) Б: 26 мМ NaH ₂ PO ₄ рН 5,0 - АЦН (80 : 20) Градиентное элюирование	1,8	210	Посторонние примеси	[4, 19, 136]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Luna Silasorb C ₁₈ ; длиной 25 мм	АЦН – фосфатный буферный раствор pH 2,2 (75 : 15)	0,8	215	Количественное содержание лизиноприла	[7]
Luna C ₁₈ ; 150×4,6 мм; 5 мкм	Раствор KН ₂ PO ₄ pH 2,0 – спирт изопропиловый – ТЭА (95 : 5 : 1)	1,0	215	Количественное содержание лизиноприла, посторонние примеси	[5]
Октадецилсилил силикагель; 200×4,0 мм; 7 мкм	А: 0,05 М раствор NaH ₂ PO ₄ Б: АЦН – 0,05 М раствор NaH ₂ PO ₄ (40 : 60) Градиентное элюирование	1,5	215	Посторонние примеси	[158, 160]
Октадецилсилил силикагель; 200×4,0 мм и 150×4,6 мм; 5 мкм	АЦН - 0,05 М раствор NaH ₂ PO ₄ (5 : 95)	1,0	215	Количественное определение, растворение	

колонку Hypersil ODS (150 × 4,6 мм), подвижная фаза подавалась в режиме градиентного элюирования и состояла из смеси А (20 мМ раствор натрия гептасульфата рН 2,5) и смеси Б (АЦН – тетрагидрофуран в соотношении 95 : 5). Детектирование проводилось в УФ области спектра.

В работе [109] для определения количественного содержания лизиноприла использовали четыре методики, основанные на методе неводного титрования. В первой методике использовали 0,01 М раствор хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте и индикатор – 0,5 % раствор кристаллического фиолетового в ледяной уксусной кислоте. Во второй методике в качестве титранта использовали 0,01 М раствор натрия гидроксида в этаноле с индикатором – 0,2 % раствором фенолфталеина в этаноле. В третьей методике в качестве растворителя использовали смесь бензол - метанол в соотношении 3 : 1. В качестве титранта и индикатора использовали 0,005 М раствор натрия метилата и 0,2 % раствор фенолфталеина соответственно. В четвертой методике лизиноприл, растворенный в метаноле, титровали 0,005 М раствором калия гидроксида в метаноле с потенциометрическим определением конечной точки титрования.

1.3. Оценка качества комбинированных лекарственных препаратов, содержащих амлодипина бесилат и ингибиторы АПФ

Фармацевтический анализ комбинации амлодипина бесилата и ингибиторов АПФ (лизиноприл, рамиприл, эналаприл, беназеприл, квиналаприл) является сложной задачей, т.к. эти вещества характеризуются разными физико-химическими свойствами и обладают различными примесями.

Для анализа комбинированных лекарственных форм, содержащих амлодипин и лизиноприл, широкое распространение получили различные спектроскопические методы, использующие перекрывание спектров поглощения веществ и хроматографические методы анализа [122, 213]. Эти методы также широко применяются в комбинациях амлодипина или лизиноприла с другими лекарственными веществами.

Так для совместного количественного определения амлодипина и лизиноприла в субстанции и таблетках был использован метод Виеродта или метод совместных уравнений в бидистиллированной воде. Значения λ_{\max} для амлодипина и лизиноприла составили 256 нм и 216 нм соответственно при использовании метода второй производной спектроскопии с использованием метода нулевой точки пересечения [188].

Эту же методику использовали Prasad C.V.N. с соавторами при одновременном определении амлодипина и лизиноприла в таблетках, экстрагируя действующие вещества из таблеток 0 – 1 М раствором хлористоводородной кислоты [179].

В работе [154] для совместного количественного определения амлодипина и лизиноприла в таблетках использовали метод Q-значения и метод совместного уравнения. В первом методе использовали отношение оптических плотностей при двух выбранных длинах волн, одна из которых является изоабсорбционной точкой, а другая – λ_{\max} одного из двух компонентов. Наложение спектров двух веществ показало, что изоабсорбционная точка находится при 300 нм, а λ_{\max} амлодипина – при 360,5 нм.

В методе совместного уравнения были использованы две длины волны в максимумах поглощения амлодипина и лизиноприла в метаноле – 360 нм и 248 нм соответственно. При данных длинах волн измеряли оптическую плотность веществ и рассчитывали концентрацию вещества в пробе по соответствующим уравнениям.

Метод совместного уравнения также использовался Kothapalli L.P. с соавторами для одновременного количественного определения амлодипина и лизиноприла в лекарственных препаратах. Длина волны в максимуме поглощения для лизиноприла в метанольном растворе составила 213,5 нм, а для амлодипина – 238,5 нм [196].

Литературные данные свидетельствуют о большом количестве методик анализа амлодипина и лизиноприла методом обращенно-фазовой ВЭЖХ по от-

дельности, однако методик совместного определения амлодипина и лизиноприла данным методом в литературе представлено мало.

Для одновременного количественного определения амлодипина и лизиноприла в лекарственных формах Chauhan V. была предложена методика с использованием колонки Phenomenex размером $250 \times 4,6$ мм, заполненной обращенно-фазовым сорбентом с привитыми октадецильными группами и подвижной фазой: 0,02 М фосфатный буферный раствор - метанол в соотношении 25 : 75. Скорость подачи подвижной фазы составляла 1,0 мл/мин. Детектирование проводилось при 212 нм [115].

Для совместного количественного определения амлодипина и лизиноприла в таблетках методом ВЭЖХ Raju V.B. et al. использовали колонку XTerra C_{18} размером $150 \times 4,6$ мм. Подвижная фаза состояла из смеси АЦН – 0,05 М раствор калия фосфата однозамещенного рН 3,0 с соотношением 60 : 40 и подавалась в колонку со скоростью 0,5 мл/мин. Детектирование проводилось при 215 нм [185].

Gorani K.H. et al. для совместного количественного определения амлодипина и лизиноприла в таблетках используют тонкослойную хроматографию высокого разрешения с последующим денситометрическим детектированием при 218 нм. Для анализа используется алюминиевая пластинка, покрытая силикагелем 60 F_{254} с толщиной слоя 0,2 мм. Подвижная фаза: метанол - этилацетат - 0,2 % раствор аммония сульфата в соотношении 3,0 : 6,0 : 4,0. Значения R_f для амлодипина и лизиноприла составило 0,30 и 0,72 соответственно [146].

Для анализа амлодипина с другими ингибиторами АПФ в литературе широко описаны метод ВЭЖХ, а также производные спектрофотометрического метода.

Chaudhari B.G. количественное содержание амлодипина и эналаприла в комбинированном лекарственном препарате проводили в метанольных растворах при следующих условиях: амлодипин определяли при длине волны 360,5 нм, а эналаприл по значению оптической плотности, полученной по разности оптических плотностей эналаприла при длинах волн 226,6 нм и 247,8 нм.

Для получения стабильных значений оптической плотности в исследуемые растворы добавляли ФБР pH 6,8 [113].

Для совместного количественного определения амлодипина и рамиприла Patil P.R. с соавторами использовали спектрофотометрический метод совместных уравнений. Оптическую плотность амлодипина и рамиприла определяли при 238 нм и 210 нм соответственно [195].

В работе [114] совместное определение количественного содержания эналаприла и амлодипина в комбинированном лекарственном препарате проводилось методом ВЭЖХ на колонке Phenomenex C₁₈ с размерами 250×4,6 мм. Скорость потока подвижной фазы состава метанол – АЦН – вода (40 : 50 : 10) составляла 1,0 мл/мин.

Авторы статьи [191] одновременное определение количественного содержания эналаприла и амлодипина в лекарственном препарате методом ВЭЖХ проводили на колонке Luna C₁₈ с использованием подвижной фазы АЦН – ФБР pH 6,8 (50 : 50). Скорость потока составляла 1,0 мл/мин, длина волны детектора - 215 нм.

Метод ВЭЖХ использовался для совместного определения рамиприла и амлодипина в лекарственном препарате с использованием обращенно-фазового сорбента с привитыми октадецильными группами. Размер колонки - 250×4,6 мм. Подвижная фаза состояла из ФБР pH 6,5 (1,36 г/л калия дигидроортофосфата с добавлением к 1,0 л раствора 1 мл ТЭА) и АЦН с соотношением 45 : 55. Скорость подачи подвижной фазы – 1,0 мл/мин, длина волны детектора – 230 нм [108].

Для совместного количественного определения рамиприла и амлодипина в комбинированном лекарственном препарате методом ВЭЖХ Kumar M.A. с соавторами использовали колонку Phenomenex C₁₈ размером 150×4,6 мм. Подвижная фаза состояла из фосфатного буферного раствора pH 6,8 (смесь 0,02 М раствора калия дигидроортофосфата и 0,002 М раствора безводного калия гидрофосфата) и АЦН с соотношением компонентов 60 : 40 и подавалась в колонку со скоростью 1,0 мл/мин. Длина волны детектора – 237 нм [153].

Joshi S. et al. для совместного количественного определения амлодипина и эналаприла в лекарственном препарате предложен метод обращенно-фазовой высокоэффективной тонкослойной хроматографии. В качестве неподвижной фазы использовался модифицированный силикагель G. Подвижная фаза состояла из смеси метанол – вода (60 : 40). Для проявки хроматограммы использовались пары йода [191].

Для анализа комбинированного препарата «Экватор[®]» компания «Гедеон Рихтер А.О.» (Венгрия) предлагает использовать несколько вариантов хроматографических условий, описанных ниже.

Тест «Растворение» проводился определение действующих веществ проводился методом ВЭЖХ на колонке с обращенно-фазовым сорбентом Lichrospher 100 RP-18 размером 125×4,6 мм и диаметром сорбента 5 мкм. Анализ проводился в изократическом режиме при использовании подвижной фазы состава: буферный раствор – АЦН (40 : 60) с доведением полученной смеси до pH 3,5. Скорость подачи подвижной фазы 1,0 мл/мин, длина волны детектора – 210 нм.

При анализе посторонних примесей использовали хроматографическую колонку Inertsil ODS-3 с диаметром сорбента 3 мкм. Элюирование проводилось в градиентном режиме. Использовались две подвижные фазы: подвижная фаза «А» состава 0,15 М раствор ТЭА pH 4,5 – АЦН – вода (10 : 5 : 85) и подвижная фаза «Б» состава 0,15 М раствор ТЭА pH 4,5 – ацетонитрил – вода (10 : 80 : 10). Скорость подачи подвижной фазы составила 1,0 мл/мин. Детектирование проводилось при 210 нм и 240 нм.

Для анализа количественного содержания амлодипина и лизиноприла в таблетках методом ВЭЖХ использовали колонку Symmetry C₈ (150×4,6 мм, 5 мкм). Анализ проводился в градиентном режиме с заменой подвижной фазы «А» состава 0,15 М раствор ТЭА pH 3,7 – метанол – вода (10 : 10 : 80) на подвижную фазу «Б» состава 0,15 М раствор ТЭА pH 3,7 – метанол – АЦН (10 : 10 : 80) со скоростью 1,5 мл/мин. Аналитическая длина волны детектора 210 нм [3].

1.4. Некоторые аспекты влияния фармацевтических факторов на биодоступность, терапевтическую активность и безопасность лекарственных препаратов

В настоящее время таблетированные лекарственные формы находятся на пике своего развития [60]. Ежегодно производство таблеток возрастает на 10 – 15 %, и по данным ВОЗ, этот прирост сохранится в ближайшие годы.

Многообразие химической структуры, физико-химических свойств, направленности действия и фармакокинетического поведения лекарственных веществ, а также производственно-экономические и коммерческие задачи обуславливают необходимость постоянного поиска новых соединений для разработки и совершенствования лекарственных форм [76].

Все параметры качества лекарственного средства в той или иной степени зависят от используемых вспомогательных веществ, поэтому их научно-обоснованный выбор в каждом конкретном случае является одним из важных условий получения таблетированных препаратов с максимальной терапевтической активностью [76, 77]. Поэтому объектом изучения и окончательной оценки является уже не лекарственное вещество, а препарат с наличием сложных взаимодействий между всеми его компонентами и их совместным влиянием на эффективность биологического агента [85].

В связи с этим, объективная оценка качества лекарственных форм должна основываться на биодоступности и терапевтической эффективности, которые определяются рядом факторов: природой и физическим состоянием лекарственного вещества, природой и количеством вспомогательных веществ, технологическими процессами получения лекарств.

Исследованию влияния формы, размера, фракционного состава порошков на внешний вид таблеток, насыпную плотность веществ, прессуемость порошков и биологическую доступность таблеток посвящено много работ [88, 216].

Так, совместное измельчение субстанции гризеофульвина с полимерами позволяет повысить его биодоступность в 2 - 3 раза [61].

Signoretti E.C. с соавторами была изучена фармакокинетика промышленных и экспериментальных таблеток глибенкламида. C_{\max} после введения таблеток, полученных из микронизированной субстанции, через 2 часа достигает 230 мкг/мл, в то время как после введения промышленных таблеток – через 3 часа всего 135 мкг/мл. Было предложено использовать полученные результаты для оптимизации технологии таблеток глибенкламида [110].

Тагиева Э.И. с соавторами установили, что сахароснижающий эффект таблеток соламида, полученных из субстанции лиофильной сушки, превосходит в среднем на 80,2 % аналогичный эффект для таблеток из субстанции высушенной в сушильном шкафу [84].

Вопросам оптимизации технологии таблеток с целью повышения биодоступности посвящен ряд работ [32, 73, 87, 155].

Авторы статьи [31] на примере таблеток аспартама показали, что увлажнение порошков перед прессованием приводит к облегчению и улучшению пластических свойств порошков и процессов фрагментации частиц за счет снижения трения между частицами и за счет снижения свободной поверхностной энергии Гиббса. Однако, излишняя влажность таблеточной массы препятствует пластической деформации компонентов смеси.

В последнее время все более широкое применение находит технология прессования без грануляции (прямое прессование), которое является современной, экономичной и достаточно гибкой технологией, позволяющей повысить качество таблетированных препаратов и их стабильность [26], но высокая стоимость вспомогательных веществ для прямого прессования пока затрудняет их использование в отечественной фармацевтической промышленности [47].

Кузнецов А.В. при разработке математической модели планирования эксперимента для выбора составов вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием определил их основные технологические свойства (сыпучесть, сила выталкивания и прессуемость). Автором установлено количественное выражение оптимально эффективных технологических свойств и со-

ставлено неполное квадратное уравнение для расчета необходимого количества вспомогательного вещества. Разработанная математическая модель позволяет оптимизировать и прогнозировать производство таблеток методом прямого прессования [48].

Ни один фактор не оказывает настолько сложного и значительного влияния на качество лекарственной формы, как вспомогательные вещества, их природа и количество. Вспомогательные вещества - это компоненты, являющиеся носителями лекарственных веществ, призванные повысить биодоступность, облегчить проведение технологического процесса, изменить органолептические характеристики препарата и т.д. [28, 51, 98, 203].

Кроме того, удельная поверхность порошков вспомогательных веществ, их свободная поверхностная энергия, дефекты кристаллов, распределение порошков по размеру частиц – все это оказывает влияние на процесс получения лекарственных средств и на их стабильность в процессе хранения [26].

Емшанова С.В. с соавторами провели изучение технологических характеристик вспомогательных веществ, традиционно используемых для прямого прессования и недавно появившихся на российском рынке. На основании полученных данных при разработке таблеток диклофенака натрия методом прямого прессования в состав таблеточной смеси вводили лудипресс, который позволил улучшить реологические параметры таблеточной массы и получить достаточно прочные таблетки [64].

Алексеев П.В. с соавторами при прямом прессовании таблеток комбинированного препарата амлодипина и лизиноприла использовали в качестве наполнителя МКЦ со средним размером частиц 90 – 100 мкм. Полученные условия позволили обеспечить большую стабильность препарата в процессе хранения, а также повысить технологичность процесса [59].

В работе Стрильца О.П. установлено, что добавление МКЦ, лактозы моногидрата, крахмала картофельного и кальция стеарата в состав таблеток «Алопамид» и «Бисопламид» в оптимальных концентрациях позволило улучшить

технологические свойства смесей и получить таблетки методом прямого прессования [82].

Наиболее универсальной композицией вспомогательных веществ для получения таблеток методом прямого прессования является следующая: МКЦ, лактозы моногидрат, аэросил, магния стеарат или стеариновая кислота, крахмал картофельный, Промеллоза и Кросповидон [48].

В работе Карбушевой Е.Ю. с соавторами для достижения оптимальных характеристик таблеток тропоксина предложено в качестве наполнителя использовать лудипресс, а в качестве антифрикционного вещества – магния стеарат [42].

При разработке оптимального состава и условий получения комбинированных таблеток верапамила продленного действия, содержащих верапамил и лизиноприл в соотношении 10 : 1 Бабыяк А.В. установлено, что оптимальной матрицей, обеспечивающей постепенное высвобождение верапамила в течение 8 часов, является композиция натрия альгината, микрокристаллической целлюлозы с Plasdone K-90 [8, 46].

Связующие вещества вводятся в сухом виде или в гранулирующем растворе и служат для повышения прочности гранул и таблеток и улучшения структурных свойств (размера частиц, насыпной плотности, сыпучести).

Вид и концентрация связующих оказывает существенное влияние на качество гранулятов и таблеток, а также их биодоступность [63, 67, 97, 99, 138, 149, 193].

Мамонтенко И.Г. с соавторами исследовано влияние связующих веществ на растворение таблеток теофиллина. Выявлено, что растворы метилцеллюлозы и натрий карбоксиметилцеллюлозы замедляют растворение, а растворы оксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона и крахмальный клейстер способствуют высвобождению действующих веществ [50].

Ганичевой Л.М. изучено влияние связующих веществ на гипотензивное действие фепирона. Установлено, что таблетки с 5 % крахмальным клейстером обладают лучшей биодоступностью, чем таблетки с 30 % сахарным сиропом. Исполь-

зование 3% раствора метилцеллюлозы ослабляет гипотензивное действие препарата [18].

Большое влияние на качество таблеток оказывает введение разрыхляющих веществ. Разрыхлители способствуют быстрой распадаемости, что влияет на высвобождение и последующее всасывание лекарственного вещества [204, 205].

Сухинина Т.В. с соавторами предложили использование в производстве таблеток натрий-карбоксиметилкрахмала вместо картофельного крахмала, что значительно увеличивает скорость всасывания и биологическую доступность [54].

Celebi N. и Tağımsı N. рекомендуют использовать в качестве разрыхлителя полимер циклодекстрина. У таблеток с циклодекстрином распадаемость оказалась меньше, чем у таблеток с авицелом PN 101, пшеничным крахмалом и лактозой, в то же время истираемость оказалась минимальной - 0,05 % [207].

Jenset I. с соавторами изучали влияние различных разрыхлителей на свойства таблеток ацетилсалициловой кислоты и установили, что высвобождение действующего вещества из таблеток с комбинированным разрыхлителем (3 % крахмала, 3 % карбоксиметилкрахмала и 3 % двуокиси кремния) происходит значительно быстрее, чем из таблеток с крахмалом [156].

Большое значение для качества и биодоступности таблеток имеют наполнители – вещества, используемые для увеличения массы таблетки при малой дозировке лекарственного вещества [27, 70].

Стрельцова Р.М. с соавторами предложила при приготовлении таблеток целанида методом прямого прессования использовать следующие наполнители: лактозу, сахарозу, кальция фосфат двузамещенный. Было установлено, что наиболее полно и быстро идет высвобождение целанида из таблеток с лактозой (через 6 минут – 82 %), а наиболее медленно – из таблеток с кальция фосфатом двузамещенным (за 30 минут - 16,14 %), хотя распадаемость всех составов находится в пределах 1 минуты [10].

В работе Feile I. с соавторами изучена возможность замены лактозы моногидрата и порошкообразной целлюлозы на кальция гидрофосфат. Было уста-

новлено, что распадаемость таблеток с кальция гидрофосфатом происходит быстрее, чем при использовании лактозы [140].

Ищенко В.И. при изучении влияния различных наполнителей на биодоступность таблеток папаверина гидрохлорида и димедрола установлено, что биодоступность таблеток с сахарозой, глюкозой, лактозой на 10 – 20 % ниже, чем тех же таблеток с кальция глицерофосфатом, кристаллами целлюлозы, маннитом и магния карбонатом основным [41].

Использование в качестве основного наполнителя-связующего Лудипресса позволило Зуеву А.П. с соавторами повысить стабильность таблеток карведилола и увеличить срок годности препарата с 2 до 3 лет [69].

В целях снижения прилипаемости таблеточных масс к пресс-инструменту, повышения текучести, что в свою очередь определяет точность дозирования, в таблеточном производстве используют антифрикционные вещества. Вид и количество антифрикционных веществ могут влиять на прочность и распадаемость таблеток, а также на биологическую доступность [175, 181].

При исследовании биодоступности таблеток хлорпропамида выяснилось, что таблетки разных серий различаются по скорости растворения и сахароснижающему эффекту. Молдавер Б.Л. с соавторами [56] предложили оптимизировать состав таблеток хлорпропамида: заменить кальция стеарат магния стеаратом, тальк – высушенным крахмалом, 10 % крахмальный клейстер – 5 %. Экспериментальные таблетки отвечали требованию ГФ XI по показателю «тест «Растворение»».

Таджиева А.Д. с соавторами предложили усовершенствованную технологию таблеток парааминосалицилата. В экспериментальные таблетки не вводились такие вспомогательные вещества, как крахмал, тальк, лимонная кислота. При изучении фармакокинетики полученных таблеток было отмечено увеличение биодоступности в 1,5 раза по сравнению с заводскими [80].

Ходжава М.В. с соавторами на примере таблеток изониазида показали, что совместное использование аэросила и магния стеарата в качестве скользя-

щих веществ позволило повысить биодоступность с одновременным увеличением прочности таблеток [16].

Результаты исследованных рецептур твердых дозированных лекарственных форм показали, что введение в их состав современных вспомогательных веществ (соотношение лекарственного и вспомогательного веществ от 1 : 1 до 1 : 10) дает возможность получить массу для таблетирования с хорошей однородностью распределения лекарственного вещества в прессуемой массе и достаточно высоким показателем сыпучести – 6,0 – 10,0 г/с. Получаемые таким образом таблетки обладают высокой твердостью, прочностью на истирание, хорошим внешним видом и профилем высвобождения лекарственного вещества [77].

Таким образом, можно сделать вывод, что вспомогательные вещества и условия прессования оказывают существенное влияние на качество таблеток, поэтому их подбор должен быть строго индивидуальным с точки зрения технологических показателей, биодоступности и терапевтической эффективности лекарств.

На сегодняшний день в Государственном реестре лекарственных средств [19] зарегистрировано 11 российских производителей таблеток лизиноприла, имеющих различные составы и технологию, информация о которых приведена в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что только два производителя таблеток лизиноприла используют метод прямого прессования при производстве таблеток – ЗАО «ЗиО-Здоровье» и ЗАО «Вертекс», остальные производители используют метод влажного гранулирования. Такое разнообразие составов и технологий объясняется различием физических и технологических (размер частиц, гранулометрический состав) свойств субстанции лизиноприла дигидрата и вспомогательных веществ разных производителей, наличием у производителей готовых лекарственных средств патентов на изобретения и оборудования с разными характеристиками.

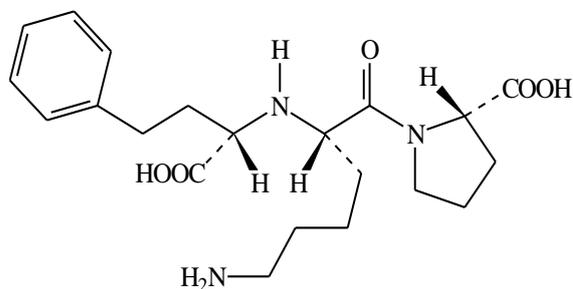
Учитывая вышеизложенное, для внедрения препарата в промышленное производство производителю необходимо проводить весь комплекс исследований по разработке собственного состава и технологии.

Таблица 3 – Составы таблеток лизиноприла российских производителей

Производитель/ Номер регистрационного удостоверения	Лизиноприл	Манит	МКЦ	Лудипресс	Кремния диоксид коллоидный	Натрия кроскар-меллоза	Повидон	Кальция гидро-фосфат	Кальция гидро-фосфат дигидрат	Лактозы моно-гидрат	Лактоза	Примогель	Тальк	Крахмал прежелатинизированный	Крахмал кукурузный	Кальция стеарат	Магния стеарат
ОАО «Нижфрм»/ ЛС-002542-250510	+	+	+	+	+	+	+	+									+
ОАО «Нижфрм»/ ЛС-000289-300312	+	+	+					+				+			+		+
ЗАО «ЗиО-Здоровье»/ ЛС-000779-291111	+			+												+	
ЗАО «ФП Оболенское»/ ЛСР-004403/10-180510	+		+		+				+	+			+				+
ЗАО «Вертекс»/ ЛП-000093-110912	+		+			+				+							+
ООО «Озон»/ ЛСР-005378/08-080708	+		+				+				+	+		+	+	+	
ЗАО «Северная звезда»/ ЛСР-004504/07-180713	+										+					+	
ОАО «Органика»/ ЛП-000744-290911	+						+		+	+			+		+	+	
ЗАО «АЛСИ-Фарма»/ ЛС-002284-180211	+		+		+						+		+	+			+
ОАО «Биохимик»/ ЛСР-001299/10-240210	+	+				+	+		+						+		+
ЗАО «Канонфарма- продакшн»/ ЛП-000905-181011	+		+			+			+					+			+

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика объектов, вспомогательных материалов и реактивов



Лизиноприла дигидрат -
(2S)-1-[(2S)-6-амино-2-[[[(1S)-
1-карбокси-3-фенилпропил]
амино]гексаноил]пирролидин-
2-карбоновой кислоты дигид-
рат

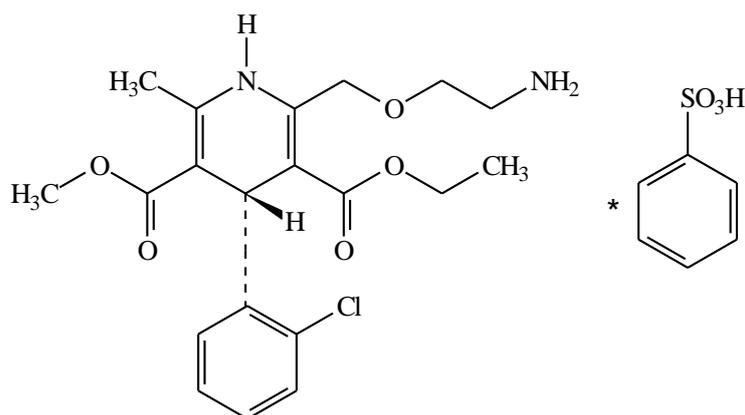
Субстанция лизиноприла дигидрата произведена компанией «Юнимарк Ремедис Лтд.», Индия (серия LIS-0330509) и отвечала требованиям НД ЛСР-001435-250511 [4].

Лизиноприл растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне и спирте 95 %.

В табл. 4 приведены нормы для количественного определения и посторонних примесей в субстанции согласно требованиям НД ЛСР-001435-250511, а также результаты входного контроля.

Таблица 4 – Требования НД ЛСР-001435-250511 и результаты входного контроля субстанции лизиноприла дигидрата

Показатель	Требования НД	Результат входного контроля
Количественное определение, %	98,5 – 101,5	99,36
Посторонние примеси, %:		
- лизиноприла дикетопиперазина	не более 1,5	не более 1,5
- любой другой неидентифицируемой примеси	не более 0,3	не более 0,3
- сумма примесей	не более 2,0	не более 2,0



Амлодипина бесилат -
3-этилового 5-метилового-
(4RS)-2-[(2-аминоэтокси) ме-
тил]-4-(2-хлорфенил)-6-
метил-1,4-дигидропиридин-
3,5-дикарбоновой кислоты
бензолсульфонат

Субстанция амлодипина бесилата произведена компанией «Копалле Фарма Кемикалз Пвт. Лтд.», Индия (серия АВ 150308) и отвечала требованиям НД 42-12723-02 [2].

Амлодипин легко растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте, мало растворим в воде.

В табл. 5 приведены нормы для количественного определения и посторонних примесей в субстанции согласно требованиям НД 42-12723-02, а также результаты входного контроля.

Таблица 5 – Требования НД 42-12723-02 и результаты входного контроля субстанции амлодипина бесилата

Показатель	Требования НД	Результат входного контроля
Количественное определение (в пересчете на безводное вещество), %	97 - 102	101,53
Посторонние примеси, %:		
- примеси Д (3-этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метилпиридин -3,5-дикарбоксилат)	не более 0,3	не более 0,3
- сумма примесей (кроме примеси Д)	не более 0,3	не более 0,3

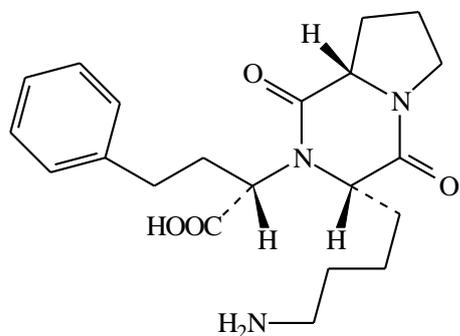
При разработке технологии таблетированных лекарственных форм лизиноприла и Де-Криз[®] использованы вспомогательные вещества, разрешенные к

медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующей нормативной документации:

вода очищенная	ФС 42-2619-97
кальция стеарат	ТУ 6-09-17-317-96 и ЕР
крахмал картофельный	ГОСТ 7699-78 и ЕР
кислота стеариновая	ГОСТ 9419-78
лактозы моногидрат	ГФ X, с. 589 и ЕР
ПВП низкомолекулярный	ФС 42-1194-98 и ЕР
ПВП среднемолекулярный	ФС 42-2238-98 и ЕР
натрия кроскармеллоза (вивасол)	ЕР

Стандартные образцы, использовавшиеся при разработке методик анализа, отвечали требованиям соответствующей нормативной документации:

лизиноприла дигидрат	Фармакопея США
амлодипина бесилат	Фармакопея США
лизиноприла дикетопиперазин	Британская фармакопея



(2S)-2-[(3S,8aS)-3-(4-аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-а]пиперазин-2(1H)-ил]-4-фенилбутановая кислота

Реактивы и рабочие растворы, использованные при разработке методик стандартизации, описаны в ГФ XII или в п. 2.3 «Приготовление буферных растворов».

2.2. Методы исследования

Для разработки таблетированных лекарственных форм лизиноприла и Де-Криз[®] были изучены технологические характеристики субстанций, гранулятов

и таблеток по известным методикам [11, 13, 20, 40]. Работу проводили на следующих приборах.

Влажность порошков и гранулятов определяли методом высушивания на анализаторе влажности HR-73 (Mettler Toledo AG, Швейцария).

Сыпучесть исходных порошков и гранулятов определяли на приборе ВП-12А (Мариупольский завод технологического оборудования, Украина) по методикам, изложенным В.А. Белоусовым, М.В. Вальтером, О.Л. Тютенковым [9, 13].

Прессуемость. Для определения прессуемости препаратов таблетки массой 0,3 г, диаметром 9 мм прессовали на гидравлическом прессе при давлении 40,0 МПа [44].

Распадаемость, прочность на истирание и растворение таблеток определяли по методикам ГФ XI [21] на следующих приборах: определитель лабораторной растворимости лекарственных средств DT-727 (Erweka, Германия); устройство контроля распадаемости ZT-32 (Erweka, Германия); устройство для определения прочности твердых лекарственных форм при истирании TAR-10 (Erweka, Германия) и устройство для определения прочности на сжатие ТВН-20 (Erweka, Германия).

Для сравнения профилей растворения разработанных препаратов с оригинальными препаратами использовали коэффициент различия (f_1) и коэффициент подобия (f_2), которые рассчитывали по следующим формулам:

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \times 100 \quad (1)$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |R_i - T_i|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}, \quad (2)$$

где n – число точек времени;

R_i – процент растворившегося вещества из препарата сравнения в каждый момент времени i ;

T_i - процент растворившегося вещества из испытуемого препарата в каждый момент времени i .

Профили растворения сравниваемых препаратов эквивалентны, если значение f_1 находится в пределах от 0 до 15, а f_2 – от 50 до 100 [75, 79, 86, 90].

Спектры поглощения в УФ-области снимали на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия).

Анализ методом ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» (Hewlett-Packard, Германия), оснащенном диодно-матричным детектором, системой подачи подвижной фазы, термостатом колонок, дегазатором и ручным устройством для ввода пробы. Запись и обработку хроматограмм осуществляли с помощью программы «ChemStation».

Изучение стабильности исследуемых препаратов проводили в условиях естественного хранения в различных видах упаковки в сухом, защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С. Каждые 6 месяцев определяли показатели качества таблеток (описание, подлинность, среднюю массу, растворение, посторонние примеси, количественное содержание).

Фармакологические исследования проводили на базе отдела доклинических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России в соответствии с правилами GLP на белых нелинейных мышах (массой 18 – 20 г, возраст 8 – 9 недель) и крысах (массой 160 – 180 г, возраст 13 – 14 недель).

Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распре-

делены на группы с помощью метода рандомизации. Животные, не соответствующие критериям, были исключены из исследования в течение карантина.

Содержание животных.

Клетки с животными были помещены в отдельные комнаты. Световой режим составлял 12 час — свет, 12 час — темнота. Температура воздуха поддерживалась в пределах 19 – 25°C, относительная влажность — 50 – 70%. Температура и влажность воздуха регистрировались ежедневно. Был установлен режим проветривания, обеспечивающий около 15 объемов помещения в час.

Исследования острой токсичности.

Определение показателей острой токсичности включало эксперименты на мышах и крысах. Животные распределялись по группам случайным образом методом рандомизации. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по весу тела ($\pm 20\%$).

Перед введением таблетки препаратов измельчали в фарфоровой ступке и разводили крахмальной слизью до гомогенной взвеси. Препараты вводили внутрижелудочно (в/ж) через металлический атравматичный зонд в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксону. Для достижения больших доз препарата лекарственную форму вводили животным многократно с интервалами 30 минут на протяжении интервала времени продолжительностью до 6 часов.

Общие массы разработанных таблеток и таблеток оригинальных препаратов различаются. Поэтому дозирование животным осуществляли в расчете на действующее активное начало.

Для исследования каждой дозы препарата использовались группы по 6 животных одного пола. Кроме того, имелись аналогичные по численности группы контрольных животных каждого пола, которым тем же способом вводили эквивалентные объемы растворителя — крахмальной слизи.

Период наблюдения составлял 14 суток.

Регистрируемые показатели: летальность, время гибели животных, симптоматика отравления, ежедневное наблюдение общего состояния и поведения, взвешивание, потребление корма и воды, вскрытие и макроскопическое описание погибавших и всех выживших животных в конце исследования (эвтаназия осуществлялась передозировкой эфира), определение массовых коэффициентов внутренних органов.

Оценку токсичности препаратов проводили на основании данных табл. 6.

Таблица 6 - Степени токсичности препаратов [118]

Степень токсичности	Термин	ЛД ₅₀ , однократно per os, крысы (мг/кг)
1	Чрезвычайно токсично	< 1
2	Высокотоксично	1-50
3	Умереннотоксично	50-500
4	Малотоксично	500-5000
5	Практически нетоксично	5000-15000
6	Относительно безвредно	> 15000

Исследования субхронической токсичности.

Для оценки субхронической токсичности для лизиноприла был выбран срок 14 дней, для Де-Криз[®] - 30 дней.

Определение показателей острой токсичности включало эксперименты на нелинейных крысах обоего пола массой 180 – 190 г. Животные распределялись по группам случайным образом методом рандомизации.

Препараты вводили внутривентрикулярно (в/ж) через металлический атравматичный зонд в дозировках, указанных в табл. 7.

Таблица 7 – Дозировки вводимых препаратов

№ дозы	Таблетки лизиноприла	Таблетки Де-Криз [®]
1 доза	2 мг/кг (в 3 раза больше максимальной терапевтической для человека). Использовали 15 самцов и 15 самок.	1,5 мг/кг (более, чем в 10 раз больше максимальной терапевтической для человека из расчета на содержание в одной таблетке лизиноприла). Использовали 15 самцов и 15 самок.
2 доза	20 мг/кг (в 10 раз больше максимальной терапевтической для человека, субтоксическая для крыс). Использовали 15 самцов и 15 самок.	50 мг/кг (более, чем в 30 раз больше максимальной терапевтической для человека, субтоксическая для крыс). Использовали 15 самцов и 15 самок.

В качестве контрольной группы использовали по 15 самцов и 15 самок для лизиноприла и Де-Криз[®].

Таблетки лизиноприла вводили 1 раз в день в течение 14 дней, а таблетки Де-Криз[®] 1 раз в день в течение 30 дней.

Общее количество животных составило — 300 особей обоего пола, из них 60 — контрольная группа.

Общая продолжительность наблюдения для лизиноприла составила 14 дней, для Де-Криз[®] - 30 дней.

После окончания введения животные всех групп были забиты передозировкой эфира и направлены на вскрытие и патоморфологическое исследование.

При регистрации показателей общее состояние оценивалось при ежедневном осмотре животных. Взвешивание, измерение ректальной температуры, потребления воды и корма выполнялось раз в неделю и после окончания введения. Физиологические, гематологические и биохимические исследования проводились до начала опыта и через 14 дней после начала исследования. Исследо-

вания костного мозга, макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов проводилось посмертно после окончания введения.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с требованиями ГФ XI [21] с помощью ПЭВМ. Результаты эксперимента обрабатывали математическими методами статистического и дисперсионного анализа, с помощью критерия Дункана, Фишера и обобщенной функции желательности [22]. Количество параметров при валидации, выбор критериев приемлемости и их пределов зависело от назначения методики [6, 92].

Статистическую обработку результатов фармакологических исследований проводили путем расчета средней (X) и стандартной ошибки (m). Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

2.3. Приготовление буферных растворов

Фосфатный буферный раствор рН 7,0. 13,06 г динатрия гидрофосфата и 3,65 г натрия фосфата однозамещённого помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 950 мл воды для хроматографии, прибавляют 1,7 г тетрабутиламмония гидросульфата, перемешивают, доводят рН раствора с помощью фосфорной кислоты концентрированной до 7,0 (потенциометрически). Доводят объем полученного раствора водой для хроматографии до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

0,15 М раствор триэтиламина рН 3,5. 21 мл триэтиламина растворяют в 950 мл воды для хроматографии в мерной колбе вместимостью 1000 мл, доводят рН раствора до 3,5 с помощью фосфорной кислоты концентрированной (потенциометрически), доводят объем раствора водой для хроматографии до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм [3].

0,15 М раствор триэтиламина рН 4,5. 21 мл триэтиламина растворяют в 950 мл воды для хроматографии в мерной колбе вместимостью 1000 мл, дово-

дят рН раствора до 4,5 с помощью фосфорной кислоты концентрированной (потенциометрически), доводят объем раствора водой для хроматографии до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм [3].

2.4. Критерии проверки пригодности хроматографической системы

Коэффициент симметрии пиков (A_s) на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, определяли на уровне 5 % высоты пика соответствующего вещества. Согласно Европейской фармакопее 2010 [136] рекомендуются значения A_s от 0,8 до 1,5. При этих значениях пики достаточно симметричны и не имеют больших «хвостов».

Эффективность хроматографической колонки (N) – число теоретических тарелок хроматографического пика. Международная конференция по гармонизации (ICH) рекомендует N не менее 2000 [150].

В качестве критерия воспроизводимости результатов измерений (воспроизводимости инъекций) использовали *относительное стандартное отклонение* площадей пиков на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, рассчитанное по трем последовательным хроматограммам. Согласно ICH, относительное стандартное отклонение должно быть не более 2 % [150].

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВОВ И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛИЗИНОПРИЛ И ДЕ-КРИЗ®

3.1. Разработка состава и технологии таблеток лизиноприла

3.1.1. Изучение физико-химических и технологических свойств лизиноприла

Поведение прессуемых веществ в технологическом процессе таблетирования определяется технологическими характеристиками порошка, его индивидуальными свойствами, поэтому разработка технологии таблеток невозможна без предварительного изучения таких свойств, как остаточная влажность, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость. Основные технологические свойства субстанции лизиноприла представлены в табл. 8.

Таблица 8 - Технологические свойства субстанции лизиноприла

Характеристики, единицы измерения	Результаты
Остаточная влажность, %	8,29±0,19
Сыпучесть без вибрации, г/с	Отсутствует
Сыпучесть с вибрацией, г/с	1,47±0,13
Насыпная плотность, г/см ³	0,218±0,003
Прочность на истирание, %	99,46±0,50
Прочность на сжатие, Н	170,3±17,8
Распадаемость, с	1160±65

Анализ данных табл. 8 показал, что субстанция лизиноприла обладает плохой сыпучестью, низкой насыпной плотностью и неудовлетворительной распадаемостью. Остальные показатели удовлетворяют требованиям технологичности прессования. Учитывая технологические свойства субстанции,

для достижения технологичности процесса прессования таблетлируемой смеси необходимо введение в таблеточную массу связующих, разрыхляющих и антифрикционных веществ.

Пробное получение таблеток лизиноприла методом прямого прессования и из гранулята, полученного методом сухого гранулирования показало, что полученная смесь вспомогательных веществ и лизиноприла при прямом прессовании расслаивается, кроме того таблетки в обоих случаях имеют большой разброс значений по показателю «Однородность дозирования» и не отвечают требованиям проекта ФСП. В связи с этим мы остановились на методе влажного гранулирования.

3.1.2. Влияние вспомогательных веществ на технологические свойства таблеток и гранулятов лизиноприла

Учитывая то, что содержание лизиноприла в таблетке составляет 5 мг или 10 мг, или 20 мг, и качественные таблетки такой массы получить невозможно, необходимо использование наполнителей. Для этих целей была выбрана лактоза, так как она обладает необходимой стабильностью физических показателей, фармакологической индифферентностью, обеспечивает оптимальность технологического процесса, имеет доступную стоимость и наиболее широко используется в качестве наполнителя при производстве таблеток [76]. Технологические свойства лактозы приведены в табл. 9.

Анализ данных табл. 9 показал, что лактоза обладает плохой сыпучестью, низкой насыпной плотностью и неудовлетворительной прочностью на истирание и прочностью на сжатие. Остальные показатели удовлетворяют требованиям технологичности прессования. Для придания технологичности таблетлируемой массе при использовании лактозы как наполнителя необходимо использование влажной грануляции.

Таблица 9 - Технологические свойства лактозы

Характеристики, единицы измерения	Результаты
Остаточная влажность, %	0,29±0,27
Сыпучесть без вибрации, г/с	Отсутствует
Сыпучесть с вибрацией, г/с	1,33±0,21
Насыпная плотность, г/см ³	0,521±0,012
Прочность на истирание, %	95,65±0,37
Прочность на сжатие, Н	46,3±1,9
Распадаемость, с	28±7

На основании данных литературы и предварительных исследований по выбору связующего вещества нами было установлено, что в качестве гранулирующего агента наиболее рационально использовать ПВП. С целью уточнения концентрации ПВП и выбора наиболее оптимальных разрыхляющих и антифрикционных веществ нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3×3 и проведен дисперсионный анализ.

В качестве факторов были взяты:

Фактор А – концентрация связующего вещества (ПВП среднемолекулярного)

a_1 – 5 %

a_2 – 10 %

a_3 – 20 %

Фактор В – разрыхляющие вещества

v_1 – крахмал картофельный

v_2 – крахмал кукурузный

v_3 – натрия кроскармеллоза (вивасол)

Фактор С – антифрикционные (скользящие) вещества

c_1 – кальция стеарат 1 %

c_2 – магния стеарат 1 %

c_3 – смесь кальция стеарата и магния стеарата по 0,5 % и талька 2 %

Параметрами оптимизации явились насыпная плотность без уплотнения и с уплотнением, сыпучесть без вибрации и с вибрацией, механическая прочность на истирание, механическая прочность на сжатие, распадаемость.

Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства гранулятов и таблеток лизиноприла приведены в табл. 10.

Таблица 10 - Матрица планирования эксперимента и результаты исследования влияния вспомогательных веществ на технологические свойства гранулятов и таблеток лизиноприла

Состав №	Сыпучесть, г/с		Насыпная плотность, г/см ³		Механическая прочность		Распадаемость, с
	с вибр.	без вибр.	без упл.	с упл.	сжатие, Н	истирание, %	
1	9,091±0	6,952±0,324	0,586±0,003	0,684±0,025	53,0±5,9	99,20	77,3±6,8
2	8,485±0,228	6,762±0,144	0,593±0,005	0,654±0,063	62,2±10,0	99,21	168,0±46,6
3	8,636±0,280	6,857±0,176	0,613±0,008	0,674±0,009	45,4±2,1	99,43	73,3±8,2
4	9,030±0,332	7,537±0,280	0,603±0,008	0,662±0,009	53,9±2,7	99,40	214,7±29,5
5	9,455±0,336	7,491±0,356	0,578±0,007	0,641±0,004	56,5±2,6	99,67	96,3±6,1
6	8,573±0,262	6,922±0,254	0,588±0,006	0,649±0,008	41,6±2,9	99,44	97,8±11,5
7	6,000±0,171	7,154±0,173	0,585±0,007	0,651±0,012	58,6±2,8	99,60	135,0±9,2
8	8,285±0,279	6,813±0,165	0,584±0,008	0,636±0,005	59,0±3,6	99,48	127,7±8,9
9	8,413±0,171	6,724±0,185	0,611±0,008	0,672±0,006	58,3±2,7	99,14	289,7±53,6

Анализ экспериментальных данных табл. 10 показал, что с введением вспомогательных веществ и использованием метода влажной грануляции

улучшились сыпучесть, насыпная плотность и распадаемость. Таблетки всех составов удовлетворяют требованиям ГФ XI по тестам «распадаемость» и «прочность на истирание».

Для определения влияния каждого фактора был проведен дисперсионный анализ. Критическое значение критерия Фишера $F_{0,05}(2,2)$ равно 19,00 [65] (табл. 11).

Таблица 11 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести гранулятов лизиноприла

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Сыпучесть без вибрации				
Фактор А	1,8405	2	0,9203	4,57
Фактор В	0,1071	2	0,0536	0,27
Фактор С	1,0386	2	0,5193	2,58
Остаточная дисперсия	0,4024	2	0,2012	
Общая сумма квадратов	3,3886	8		
Сыпучесть с вибрацией				
Фактор А	0,9775	2	0,4888	6,34
Фактор В	0,0758	2	0,0379	0,49
Фактор С	0,4200	2	0,2100	2,73
Остаточная дисперсия	0,1541	2	0,0771	
Общая сумма квадратов	1,6275	8		

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести гранулятов лизиноприла, представленные в табл. 11, показывают, что расчетные значения критерия Фишера меньше табличного. Следовательно, при использовании лактозы в качестве наполнителя концентрация связующего вещества, вид разрыхляющих веществ и вид антифрикционных веществ в выбранных интервалах не оказывают существенного влияния на сыпучесть.

Согласно ранговому критерию Дункана вспомогательные вещества по влиянию на сыпучесть расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (концентрация связующего вещества - ПВП):

- без вибрации: $10\% > 5\% > 20\%$;

- с вибрацией: $10\% > 20\% > 5\%$.

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальной концентрацией ПВП по влиянию на сыпучесть является 10%.

Для фактора В (разрыхляющие вещества):

- без вибрации: крахмал картофельный \geq крахмал кукурузный $>$ натрия кроскармеллоза (вивасол);

- с вибрацией: натрия кроскармеллоза (вивасол) \geq крахмал кукурузный $>$ крахмал картофельный.

Анализ представленных данных показал, что вид разрыхляющих веществ существенного влияния на сыпучесть в выбранных интервалах не оказывает.

Для фактора С (антифрикционные вещества): без вибрации и с вибрацией: кальция стеарат 1 % $>$ магния стеарат 1 % $>$ смесь кальция стеарата и магния стеарата по 0,5 % и талька 2 %.

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальными антифрикционными веществами по влиянию на сыпучесть являются кальция стеарат 1 % и магния стеарат 1 %.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности гранулятов лизиноприла представлены в табл. 12.

Как следует из табл. 12, при использовании лактозы в качестве наполнителя, насыпная плотность гранулятов лизиноприла не зависит от концентрации связующего вещества, вида разрыхляющих веществ и вида антифрикционных веществ в выбранном интервале.

С точки зрения рангового критерия Дункана вспомогательные вещества по влиянию на насыпную плотность расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (концентрация связующего вещества - ПВП): без уплотнения и с уплотнением: $5\% \geq 20\% = 10\%$.

Таблица 12 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности гранулятов лизиноприла

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Насыпная плотность без уплотнения				
Фактор А	0,0001	2	0,0001	0,53
Фактор В	0,0004	2	0,0002	2,24
Фактор С	0,0006	2	0,0003	3,33
Остаточная дисперсия	0,0002	2	0,0001	
Общая сумма квадратов	0,0013	8		
Насыпная плотность с уплотнением				
Фактор А	0,0007	2	0,0004	0,64
Фактор В	0,0001	2	0,0001	0,09
Фактор С	0,0001	2	0,0001	0,11
Остаточная дисперсия	0,0011	2	0,0006	
Общая сумма квадратов	0,0020	8		

Анализ представленных данных показал, что концентрация связующего вещества (ПВП) существенного влияния на насыпную плотность в выбранных интервалах не оказывает.

Для фактора В (разрыхляющие вещества):

- без уплотнения: крахмал кукурузный > натрия кроскармеллоза (вивасол) ≥ крахмал картофельный;

- с уплотнением: крахмал картофельный ≥ натрия кроскармеллоза (вивасол) > крахмал кукурузный.

Анализ представленных данных показал, что вид разрыхляющих веществ существенного влияния на насыпную плотность в выбранных интервалах не оказывает.

Для фактора С (антифрикционные вещества): без уплотнения и с уплотнением: магния стеарат 1 % > смесь кальция стеарата и магния стеарата по 0,5 % и талька 2 % > кальция стеарат 1 %.

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальными антифрикционными веществами по влиянию на насыпную плотность являются магния стеарат 1 % и смесь кальция стеарата и магния стеарата по 0,5 % и талька 2 %.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения распадаемости таблеток лизиноприла представлены в табл. 13.

Таблица 13 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения распадаемости таблеток лизиноприла

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Фактор А	9360,2222	2	4680,1111	-0,32
Фактор В	30340,2222	2	15170,1111	-1,05
Фактор С	30344,2222	2	15172,1111	-1,05
Остаточная дисперсия	-28853,1111	2	-14426,2222	
Общая сумма квадратов	41191,5556	8		

Из табл. 13 видно, что расчетные значения критерия Фишера не превышают табличное, поэтому распадаемость таблеток лизиноприла в выбранном интервале не зависит от концентрации связующего вещества, вида разрыхляющих веществ и вида антифрикционных веществ.

При использовании рангового критерия Дункана вспомогательные вещества по влиянию на распадаемость расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (концентрация связующего вещества – ПВП): 20 % > 10 % > 5 %.

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальной концентрацией ПВП по влиянию на распадаемость является 5 и 10 %.

Для фактора В (разрыхляющие вещества): крахмал кукурузный > натрия кроскармеллоза (вивасол) = крахмал картофельный.

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальным разрыхляющим веществом по влиянию на распадаемость является крахмал картофельный и натрия кроскармеллоза (вивасол).

Для фактора С (антифрикционные вещества): магния стеарат 1 % > смесь кальция стеарата и магния стеарата по 0,5 % и талька 2 % = кальция стеарат 1 %.

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальным антифрикционным веществом по влиянию на распадаемость является кальция стеарат 1 % и смесь кальция стеарата и магния стеарата по 0,5 % и талька 2 %. Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения прочности на сжатие и истирание таблеток лизиноприла представлены в табл. 14 и 15.

Таблица 14 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения механической прочности на сжатие таблеток лизиноприла

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Фактор А	138,4467	2	69,2233	2,75
Фактор В	165,0467	2	82,5233	3,27
Фактор С	139,2200	2	69,6100	2,76
Остаточная дисперсия	50,4267	2	25,2133	
Общая сумма квадратов	493,4267	8		

Таблица 15 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения прочности на истирание таблеток лизиноприла

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Фактор А	0,0753	2	0,0376	1,22
Фактор В	0,1529	2	0,0764	2,47
Фактор С	0,0992	2	0,0496	1,60
Остаточная дисперсия	0,0619	2	0,310	
Общая сумма квадратов	0,2654	8		

Из табл. 14 и 15 видно, что расчетные значения критерия Фишера меньше табличного для всех факторов. Таким образом, механическая прочность на сжатие и истирание в выбранных интервалах не зависит от концентрации связующего вещества, вида разрыхляющих веществ и вида антифрикционных веществ.

С точки зрения рангового критерия Дункана вспомогательные вещества по влиянию на механическую прочность расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (концентрация связующего вещества – ПВП):

- механическая прочность на сжатие: $20 \% > 10 \% = 5 \%$;
- механическая прочность на истирание: $5 \% = 10 \% = 20 \%$.

Анализ представленных данных показал, концентрация ПВП на механическую прочность на сжатие и на механическую прочность на истирание существенного влияния в выбранных интервалах не оказывает.

Для фактора В (разрыхляющие вещества):

- механическая прочность на сжатие: крахмал кукурузный \geq натрия кроскармеллоза (вивасол) $>$ крахмал картофельный;
- механическая прочность на истирание: крахмал картофельный \geq крахмал кукурузный $=$ натрия кроскармеллоза (вивасол).

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальными разрыхляющими веществами по влиянию на механическую прочность на сжатие являются крахмал кукурузный и натрия кроскармеллоза (вивасол), а по влиянию на механическую прочность на истирание разрыхляющие вещества существенного влияния в выбранных интервалах не оказывают.

Для фактора С (антифрикционные вещества):

- механическая прочность на сжатие: кальция стеарат $1 \% =$ магния стеарат $1 \% >$ смесь кальция стеарата и магния стеарата по $0,5 \%$ и талька 2% ;
- механическая прочность на истирание: кальция стеарат $1 \% =$ магния стеарат $1 \% =$ смесь кальция стеарата и магния стеарата по $0,5 \%$ и талька 2% .

Анализ представленных данных показал, что наиболее оптимальными антифрикционными веществами по влиянию на механическую прочность на сжатие являются кальция стеарат 1 % и магния стеарат 1%, а по влиянию на механическую прочность на истирание антифрикционные вещества существенного влияния в выбранных интервалах не оказывают.

Таким образом, дисперсионный анализ и анализ по ранговому критерию Дункана показали, что при использовании в качестве наполнителя лактозы технологические свойства гранулятов и таблеток не зависят в выбранных интервалах от концентрации ПВП, вида разрыхляющих и антифрикционных веществ. Для получения таблеток лизиноприла могут использоваться:

- в качестве наполнителя - лактоза;
- в качестве связующих веществ - ПВП в концентрациях от 5 до 20 %;
- в качестве разрыхляющих веществ - крахмал картофельный, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза (вивасол);
- в качестве антифрикционных (скользящих) веществ - кальция стеарат 1 %, магния стеарат 1 %, смесь кальция стеарата и магния стеарата по 0,5 % и талька 2 %.

Обобщенную оценку качества таблеток лизиноприла проводили с помощью функции желательности. Базовые отметки шкалы желательности представлены в табл. 16. Шкала желательности для каждого показателя изображена на рис. 1.

Таблица 16 - Шкала желательности для качественных показателей гранулятов и таблеток лизиноприла

Количественная оценка по шкале желательности	Желательность значения отклика	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см ³	Распадаемость, с	Прочность на сжатие, Н	Прочность на истирание, %
0,80-1,00	очень хорошо	7-12	0,6-0,9	0-300	60-100	99-100
0,63-0,80	хорошо	6-7	0,5-0,6	300-600	50-60	98-99
0,37-0,63	удовлетворительно	4-6	0,3-0,5	600-900	30-50	97-98
0,20-0,37	плохо	3-4	0,2-0,3	900-1800	20-30	0-97
0,00-0,20	очень плохо	0-3	0-0,2	1800-3600	0-20	0

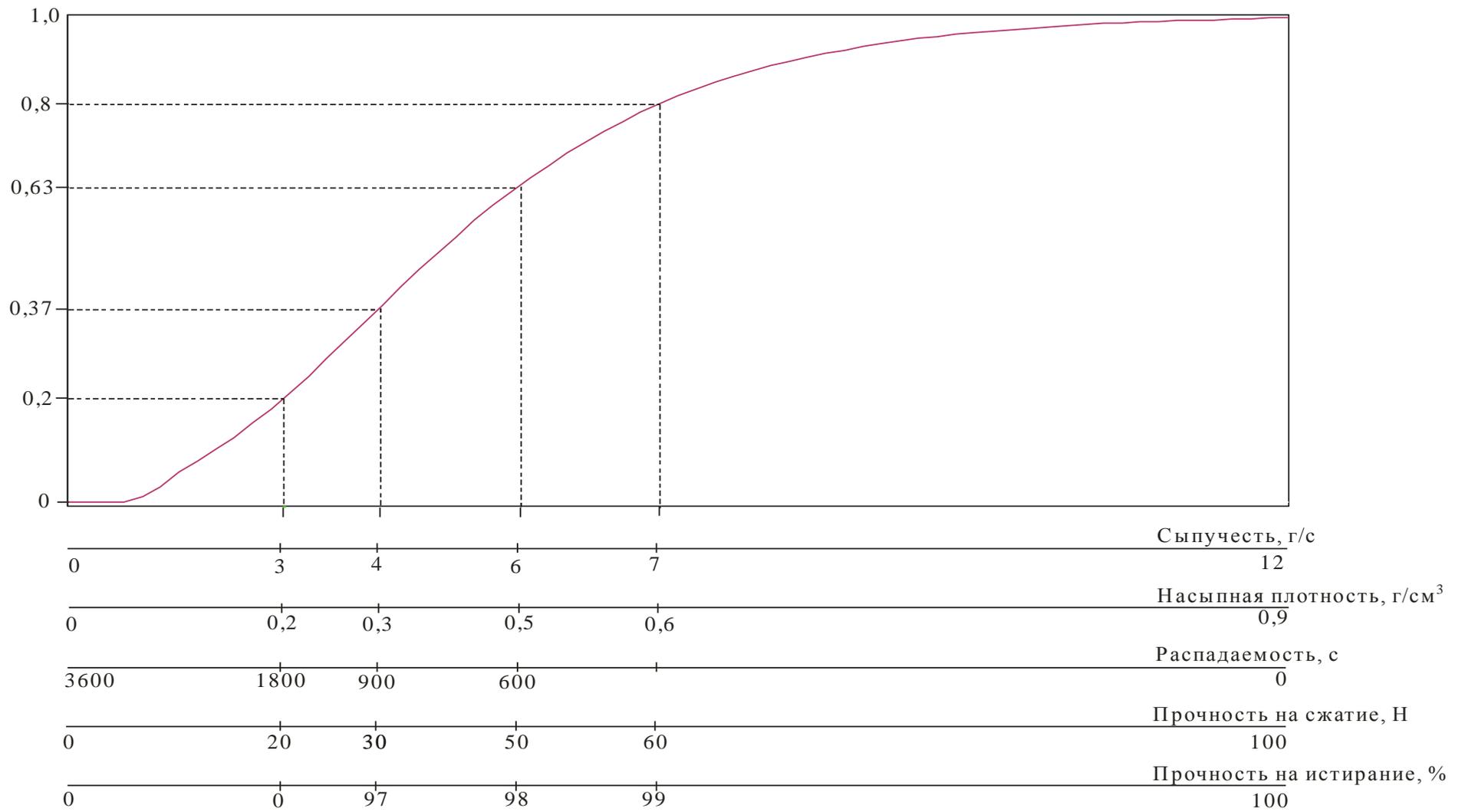


Рис. 1. Шкала желательности для оценки качества таблеток

Оценка качества гранулятов и таблеток с помощью функции желательности представлена в табл. 17.

Таблица 17 - Результаты оценки качества гранулятов и таблеток лизиноприла с помощью функции желательности

Состав №	Сыпучесть		Насыпная плотность		Распадаемость		Прочность на сжатие		Прочность на истирание		D
	г/с	d ₁	г/см ³	d ₂	c	d ₃	H	d ₄	%	d ₅	
1	9,091	0,93	0,587	0,78	77	0,97	53,0	0,69	99,20	0,88	0,84
2	8,485	0,90	0,593	0,78	168	0,92	62,2	0,82	99,21	0,88	0,86
3	8,636	0,91	0,613	0,81	73	0,97	45,4	0,58	99,43	0,93	0,83
4	9,030	0,93	0,603	0,80	215	0,89	53,9	0,71	99,40	0,93	0,85
5	9,455	0,94	0,578	0,77	96	0,96	56,5	0,75	99,67	0,96	0,87
6	8,573	0,91	0,588	0,78	98	0,96	41,6	0,54	99,44	0,93	0,81
7	5,999	0,63	0,585	0,78	135	0,94	58,6	0,79	99,60	0,95	0,81
8	8,285	0,89	0,584	0,77	128	0,94	59,0	0,79	99,48	0,94	0,86
9	4,413	0,42	0,612	0,81	290	0,81	58,3	0,78	99,14	0,86	0,71

Из данных табл. 17 следует, что восемь составов можно оценить как «очень хорошие» (D=0,80-1,00), а один – как «хороший» (D=0,63-0,80).

Анализ полученных значений функции желательности показал, что из восьми составов, оцененных как «очень хорошие», составы № 2, № 5 и № 8 можно выделить как наиболее подходящие для дальнейших исследований. Составы № 5 и № 8 содержат 1 % кальция стеарата в качестве антифрикционного вещества. Анализ технологических показателей выбранных составов показал, что состав № 5 обладает наилучшей сыпучестью и механической прочностью таблеток на истирание, а также оптимальной распадаемостью таблеток. На основании вышеизложенного для дальнейшего изучения таблеток лизиноприла нами был выбран состав № 5 [39].

Получение таблеток надлежащего качества при минимальной нагрузке на таблеточные прессы возможно при оптимальных условиях прессования. Этому и посвящено наше дальнейшее исследование.

3.1.3. Выбор оптимальных технологических условий прессования таблеток лизиноприла

Изучение оптимальных условий прессования проводили на выбранном составе таблеток. Результаты исследования влияния остаточной влажности гранулята и давления прессования таблеток на технологические показатели приведены в табл. 18 и 19.

Таблица 18 - Влияние остаточной влажности на технологические свойства гранулята и таблеток лизиноприла

Остаточная влажность, %	Насыпная плотность, г/см ³		Сыпучесть, г/с	
	без уплотнения	с уплотнением	без вибрации	с вибрацией
0,17	0,663±0,010	0,698±0,008	8,345±0,236	6,401±0,319
1,17	0,707±0,008	0,735±0,012	8,350±0	6,055±0,252
2,17	0,766±0,009	0,793±0,015	9,282±0,274	5,366±0,197
3,15	0,733±0,008	0,759±0,012	Не сыпется	4,516±0,116
4,04	0,743±0,013	0,752±0,016	Не сыпется	5,480±0,172

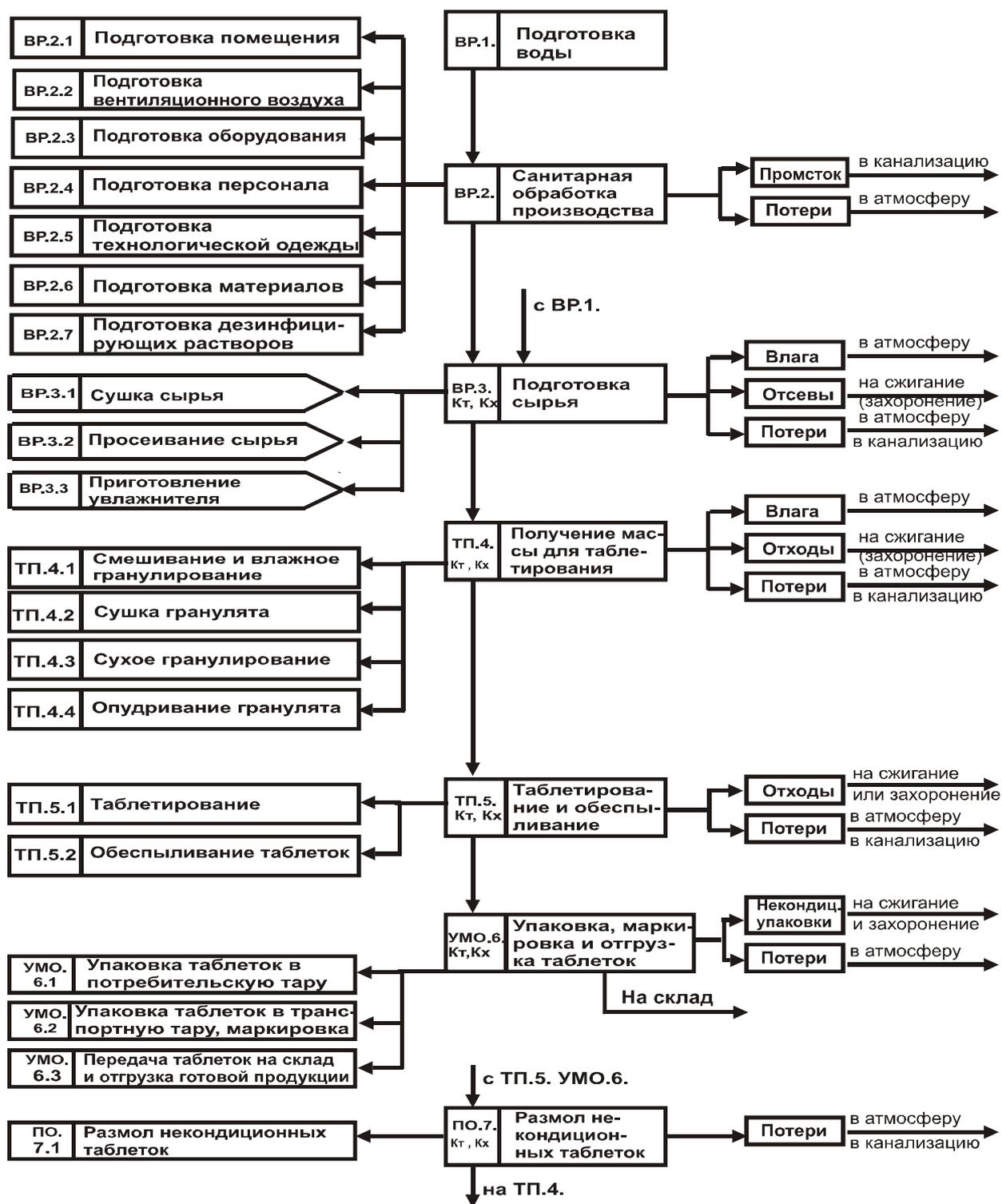
Таблица 19 - Влияние давления прессования на технологические характеристики таблеток лизиноприла

Давление прессования, МПа	Механическая прочность		Распадаемость, с
	на сжатие, Н	на истирание, %	
30,0	41,6±1,1	99,27	64,8±3,5
60,0	85,7±3,4	99,73	109,3±9,0
90,0	123,0±6,5	99,80	202,8±21,8
120,0	154,7±15,4	99,94	301,7±27,7

Из табл. 18 следует, что с увеличением остаточной влажности в грануляте до 2 % сыпучесть остается хорошей. Если остаточная влажность гранулята составляет 3 % и более, он теряет свойство сыпучести без использования вибрации и зависает в воронке, а при использовании вибрации данный показатель уменьшается. Из данных табл. 19 видно, что давление прессования не оказывает существенного влияния на механическую прочность на сжатие таблеток. Механическая прочность на сжатие и распадаемость находятся в прямой зависимости от давления прессования и удовлетворяют требованиям ГФ XI.

Таким образом, на основании полученных данных для получения качественных таблеток лизиноприла оптимальными параметрами прессования являются: влажность гранулята (не более 2 %) и давление прессования (от 60 до 90 МПа). Дальнейшее увеличение давления прессования нерационально с точки зрения износа таблеточного пресса и удорожания лекарственного препарата.

На основании экспериментальных данных нами предлагается следующая технологическая схема производства таблеток лизиноприла (рис. 2).



«ВР» - стадии вспомогательных работ; «ТП» - стадии основного технологического процесса; «ПО» - стадии переработки используемых отходов; «УМО» - стадии упаковывания, маркирования и отгрузки готового продукта

K_T – технологический контроль, K_X – химический контроль

Рис. 2. Схема технологического процесса производства таблеток лизиноприл 5 мг, 10 мг и 20 мг

3.1.4. Сравнительная оценка динамики высвобождения лизиноприла из таблеток

Изучение кинетики высвобождения проводили на разработанных таблетках и таблетках Ирумед® с дозировкой 5 мг, 10 мг и 20 мг по методике ОФС «Растворение» на аппарате типа «вращающаяся корзинка» [1]. В качестве среды растворения использовали воду очищенную объемом 500 мл с температурой $(37 \pm 0,5)$ °С, скорость вращения корзинки 100 об/мин. В корзинку помещали 4 таблетки 5 мг или 2 таблетки 10 мг, или 1 таблетку 20 мг. Через 5, 10, 15, 30, 45 мин отбирали 10 мл раствора, восполняя объем среды растворения, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Количественное содержание лизиноприла в среде растворения определяли методом ВЭЖХ по разработанной методике (раздел 4.2.1.).

Результаты исследований приведены графически на рис. 3 - 5.

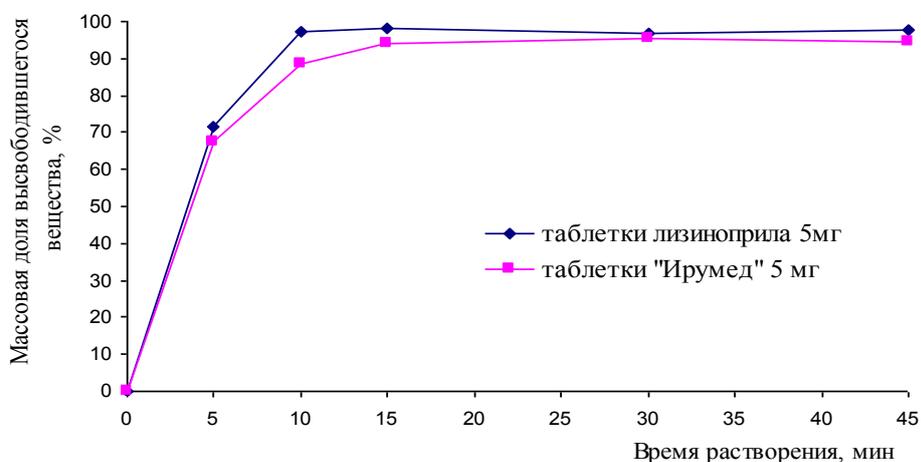


Рис. 3. Кинетика высвобождения лизиноприла из таблеток 5 мг производства ЗАО «Медисорб» и «БЕЛУПО»

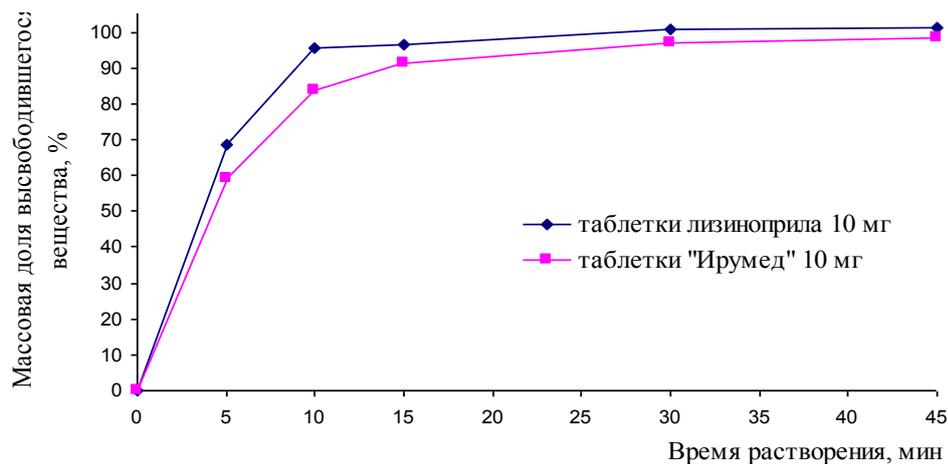


Рис. 4. Кинетика высвобождения лизиноприла из таблеток 10 мг производства ЗАО «Медисорб» и «БЕЛУПО»

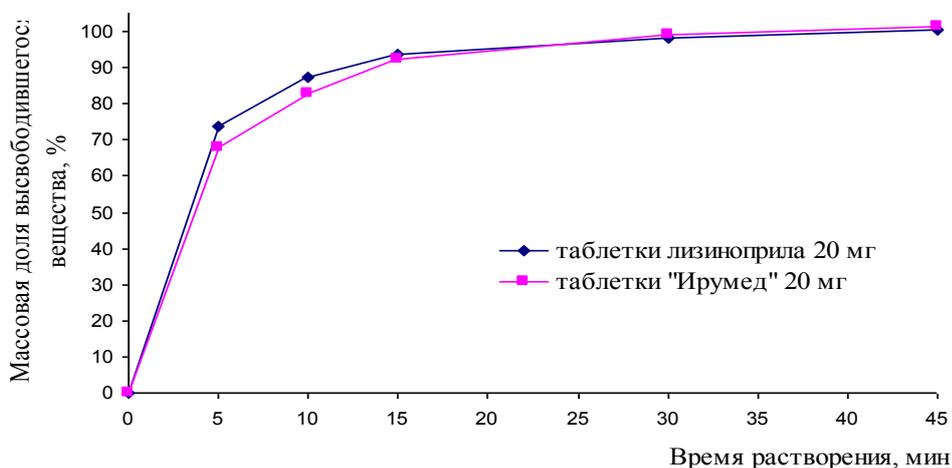


Рис. 5. Кинетика высвобождения лизиноприла из таблеток 20 мг производства ЗАО «Медисорб» и «БЕЛУПО»

Были рассчитаны основные параметры кинетики высвобождения лизиноприла из таблеток, коэффициент различия (f_1) и коэффициент подобия (f_2), которые представлены в табл. 19 и 20 соответственно.

Анализ данных табл. 20 и рис. 3 - 5 показал, что все исследуемые таблетки имеют близкие константы скорости растворения. Период полурасстворения их составляет от 2,6 до 3,1 мин. Согласно полученным данным (табл. 21), профили растворения таблеток сопоставимы по коэффициентам различия и подобия. Следовательно, разработанные таблетки лизиноприла биоэквивалентны таблеткам Ирумед® фирмы «БЕЛУПО».

Таблица 20 - Основные параметры кинетики высвобождения лизиноприла из таблеток

Наименование таблеток	Константа скорости растворения	Период полурасстворения, мин
Таблетки лизиноприла 5 мг	0,2651	2,615
Таблетки Ирумед® 5 мг	0,2499	2,774
Таблетки лизиноприла 10 мг	0,2269	3,054
Таблетки Ирумед® 10 мг	0,1843	3,762
Таблетки лизиноприла 20 мг	0,2652	2,614
Таблетки Ирумед® 20 мг	0,2207	3,140

Таблица 21 - Основные показатели биоэквивалентности таблеток лизиноприл и Ирумед®

Наименование таблеток	Коэффициент различия	Коэффициент подобия
Таблетки лизиноприла 5 мг/ Таблетки Ирумед® 5 мг	4,91	64,82
Таблетки лизиноприла 10 мг/ Таблетки Ирумед® 10 мг	5,19	63,69
Таблетки лизиноприла 20 мг/ Таблетки Ирумед® 20 мг	5,57	58,20

Следующим этапом исследования было сравнительное изучение токсичности разработанного препарата Лизиноприл и оригинального - Ирумед®.

3.1.5. Изучение острой и субхронической токсичности таблеток лизиноприла

В процессе исследования установлено, что при исследовании острой токсичности на грызунах при внутрижелудочном пути введения значения ЛД₅₀ препарата Лизиноприл составили 258 ± 8 мг/кг (мыши) и 240 ± 10 мг/кг (крысы) и практически не отличались от значений для препарата сравнения (Ирумед®) — 244 ± 10 мг/кг и 196 ± 8 мг/кг соответственно [81].

Клиническая картина интоксикации у обоих препаратов характеризовалась общим угнетением, нарушением координации движений, при больших дозах — боковым положением, тремором, судорогами, урежением дыхания, гибель наступала при явлениях паралича и остановки дыхания.

Состояние животных, переживших интоксикацию, нормализовалось в течение суток. В дальнейшем оно не отличалось от такового в контрольной группе. Вскрытие животных спустя 14 дней после острого введения обоих препаратов не показало наличия каких-либо остаточных явлений, связанных с перенесенной интоксикацией.

Таким образом, результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 14 дней после острого введения, а также данные некропсии и табл. 5 (раздел 2.2.) позволяют отнести препарат Лизиноприл к IV классу малотоксичных лекарственных веществ [118], так как в пересчете на общую массу таблеток величина среднесмертельной дозы составляет приблизительно 4800 мг/кг и попадает в соответствующий интервал токсичности [81].

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности между препаратом Лизиноприл и зарегистрированным оригинальным препаратом.

Результаты исследований субхронической токсичности препарата Лизиноприл в сравнении с оригинальным препаратом при их внутрижелудочном

введении один раз в сутки в течение 14 дней в дозах 2 и 20 мг/кг у крыс обоих полов показали, что:

– применение препаратов снижало ректальную температуру белых крыс, причем на большей из доз эффект был более выраженный. На дозе 2 мг/кг среднее снижение составило порядка $0,5^{\circ}\text{C}$, на дозе 20 мг/кг — порядка $1,0^{\circ}\text{C}$. Этот эффект препарата несколько снижался на протяжении срока исследования;

– препараты достоверно увеличивали величины суммационно-подпорогового показателя, причем это увеличение имело явно дозо-зависимый характер, в то время как в контроле этот показатель не изменился;

– препараты достоверно снижали статико-силовую выносливость крыс: время висения крыс на сетке снизилось на 30% по сравнению с фоном и контролем;

– препараты в условиях длительного применения достоверно снижали спонтанную двигательную активность крыс;

– после 14-дневного применения препаратов артериальное давление и частота сердечных сокращений крыс оказались достоверно сниженными.

В то же время препараты не вызывали каких-либо заметных сдвигов биохимических показателей крови. Патоморфологические исследования также не выявили каких-либо изменений внутренних органов, свидетельствующих о негативном побочном действии препаратов. По результатам морфологических и гистологических исследований, внутрижелудочное введение препаратов не оказывает раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник. Все это свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности препарата Лизиноприл.

Величины изменений физиологических показателей, вызванные применением препарата Лизиноприл, сравнивались с аналогичными изменениями в случае применения оригинального препарата. Во всех тестах степень изменения показателей, вызванная обоими препаратами, была практически одинакова:

ни в одном случае достоверного различия между препаратами не отмечалась. Это позволяет утверждать, что в условиях субхронического применения у крыс в дозах 2 и 20 мг/кг оба препарата являются практически эквивалентными [81].

3.2. Разработка состава и технологии таблеток Де-Криз[®]

3.2.1. Изучение физико-химических и технологических свойств смеси амлодипина и лизиноприла

Поведение прессуемых веществ в технологическом процессе таблетирования определяется технологическими характеристиками порошка, его индивидуальными свойствами, поэтому разработка технологии таблеток невозможна без предварительного изучения таких свойств, как остаточная влажность, сыпучесть, прессуемость.

Многочисленные независимые клинические исследования подтвердили успешное применение для лечения АГ комбинации амлодипина и лизиноприла в концентрациях 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг [120, 139, 166]. Поэтому разрабатываемые таблетки Де-Криз[®] содержат 5 или 10 мг амлодипина (что соответствует 7 или 14 мг амлодипина бесилата) и 10 или 20 мг лизиноприла (что соответствует 10,89 или 21,78 мг лизиноприла дигидрата), поэтому для исследования была приготовлена следующая смесь субстанций:

- амлодипина бесилата 14,0 г;
- лизиноприла дигидрата 21,78 г.

Основные технологические свойства смеси субстанций амлодипина и лизиноприла представлены в табл. 22.

Анализ данных табл. 22 показал, что смесь амлодипина и лизиноприла обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной плотностью. Остальные показатели удовлетворяют требованиям технологичности прессования. Учитывая технологические свойства субстанции, для получения технологичных таблеток необходимо введение в таблеточную массу наполнителя, связующих и разрыхляющих веществ.

Таблица 22 - Технологические свойства смеси субстанций амлодипина и лизиноприла

Характеристики, единицы измерения	Результаты
Остаточная влажность, %	4,69±0,19
Сыпучесть без вибрации, г/с	Отсутствует
Сыпучесть с вибрацией, г/с	1,718±0,248
Насыпная плотность, г/см ³	0,302±0,011
Прочность на истирание, %	99,37±0,86
Прочность на сжатие, Н	120,1±8,3
Распадаемость, с	148±16

Пробное получение таблеток Де-Криз[®] методом прямого прессования и из гранулята, полученного методом сухого гранулирования показало, что полученная смесь вспомогательных веществ и смесь амлодипина и лизиноприла при прямом прессовании расслаивается, кроме того таблетки в обоих случаях имеют большой разброс значений по показателю «Однородность дозирования» и не отвечают требованиям проекта ФСП. В связи с этим мы остановились на методе влажного гранулирования.

3.2.2. Влияние вспомогательных веществ на технологические свойства гранулятов и таблеток Де-Криз[®]

Учитывая то, что содержание амлодипина в таблетке составляет 5 мг или 10 мг, а лизиноприла – 10 мг или 20 мг, и качественные таблетки такой массы получить невозможно, необходимо использование наполнителей. Для этих целей была выбрана лактоза, так как она обладает необходимой стабильностью физических показателей, фармакологической индифферентностью, обеспечивает оптимальность технологического процесса, имеет доступную стоимость и наиболее широко используется в качестве наполнителя при производстве таблеток [76]. Также при разработке таблеток лизиноприла нами было показано,

что при использовании в качестве наполнителя лактозы, они удовлетворяют предъявляемым к ним требованиям по качеству и эффективности.

На основании данных литературы и предварительных исследований по выбору связующего вещества нами было установлено, что в качестве гранулирующего агента наиболее часто используются 10 % раствор ПВП, вода очищенная и раствор ОПМЦ. С целью уточнения вида связующего вещества, выбора наиболее оптимальных разрыхляющих веществ и их концентрации нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3×3 и проведен дисперсный анализ.

В качестве факторов были взяты:

Фактор А – связующие вещества

a_1 – 10 % раствор ПВП низкомолекулярного

a_2 – вода очищенная

a_3 – 2 % раствор ОПМЦ

Фактор В – разрыхляющие вещества

v_1 – натрия кроскармеллоза (вивасол): крахмал картофельный = 1 : 1

v_2 – натрия кроскармеллоза (вивасол)

v_3 – крахмал картофельный

Фактор С – концентрация разрыхляющих веществ

c_1 – 4 % (среднее значение)

c_2 – 7 % (максимальное значение)

c_3 – 1 % (минимальное значение)

Параметрами оптимизации явились насыпная плотность без уплотнения и с уплотнением, сыпучесть без вибрации и с вибрацией, механическая прочность на истирание, механическая прочность на сжатие и распадаемость.

Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства гранулятов и таблеток Де-Криз[®] приведены в табл. 23.

Таблица 23 - Матрица планирования эксперимента и результаты исследования влияния вспомогательных веществ на технологические свойства гранулятов и таблеток Де-Криз®

Состав №	Сыпучесть, г/с		Насыпная плотность, г/см ³		Механическая прочность		Распадаемость, с
	с вибр.	без вибр.	без упл.	с упл.	сжатие, Н	истирание, %	
1	9,015± 0,171	6,306± 0,246	0,595± 0,006	0,645± 0,011	49,7±3,2	99,57	74,5±6,5
2	8,864± 0,262	5,865± 0,238	0,600± 0,008	0,661± 0,008	54,3±5,0	99,41	87,2±38,6
3	8,577± 0,349	6,337± 0,126	0,556± 0,007	0,602± 0,008	58,4±1,9	99,77	155,5±18,9
4	8,864± 0,262	5,423± 0,244	0,600± 0,006	0,650± 0,014	34,0±1,5	99,34	65,3±23,8
5	5,036± 0,103	7,438± 0,294	0,586± 0,007	0,630± 0,008	30,2±2,2	99,64	69,2±17,5
6	8,089± 0,237	5,204± 0,219	0,573± 0,007	0,617± 0,008	42,3±1,8	99,34	63,3±29,8
7	8,613± 0,680	7,390± 0,292	0,590± 0,005	0,652± 0,007	43,7±3,8	99,57	139,2±31,9
8	8,948± 0,229	6,517± 0,253	0,609± 0,006	0,653± 0,013	32,7±2,5	99,44	43,3±9,9
9	8,965± 0,465	7,004± 0,241	0,586± 0,005	0,628± 0,004	43,8±3,0	99,37	68,5±41,1

Анализ данных табл. 23 показал, что с введением вспомогательных веществ улучшились сыпучесть, насыпная плотность и распадаемость. Таблетки всех составов удовлетворяют требованиям ГФ XI по тестам «распадаемость» и «прочность на истирание».

Для определения влияния каждого фактора был проведен дисперсионный анализ. Критическое значение критерия Фишера $F_{0,05}(2,2)$ равно 19,00 [65].

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести гранулятов таблеток Де-Криз[®], представленные в табл. 24, показывают, что расчетные значения критерия Фишера меньше табличного. Следовательно, вид связующих веществ, вид разрыхляющих веществ и концентрация разрыхляющих веществ в выбранном интервале не оказывают существенного влияния на сыпучесть.

Таблица 24 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести гранулятов таблеток Де-Криз[®]

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Сыпучесть без вибрации				
Фактор А	4,5043	2	2,2522	2,08
Фактор В	3,8897	2	1,9448	1,80
Фактор С	2,3139	2	1,1570	1,07
Остаточная дисперсия	2,1634	2	1,0817	
Общая сумма квадратов	12,8713	8		
Сыпучесть с вибрацией				
Фактор А	1,5635	2	0,7817	1,81
Фактор В	2,0175	2	1,0088	2,34
Фактор С	0,6730	2	0,3365	0,78
Остаточная дисперсия	0,8633	2	0,4316	
Общая сумма квадратов	5,1173	8		

Согласно ранговому критерию Дункана вспомогательные вещества по влиянию на сыпучесть расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (вид связующего вещества):

- сыпучесть без вибрации и с вибрацией: 2 % раствор ОПМЦ > 10 % раствор ПВП > вода очищенная.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальными связующими веществами по влиянию на сыпучесть являются 2% раствор ОПМЦ и 10 % раствор ПВП.

Для фактора В (разрыхляющие вещества):

- сыпучесть без вибрации: смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1 > натрия кроскармеллоза (вивасол) > крахмал картофельный;

- сыпучесть с вибрацией: натрия кроскармеллоза (вивасол) > крахмал картофельный > смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальными разрыхляющими веществами по влиянию на сыпучесть являются смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1 и натрия кроскармеллоза (вивасол).

Для фактора С (концентрация разрыхляющих веществ):

- сыпучесть без вибрации: 7 % > 1 % > 4 %;

- сыпучесть с вибрацией: 4 % > 1 % > 7 %.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальной концентрацией связующих веществ по влиянию на сыпучесть является 4 и 7 %.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности гранулятов таблеток Де-Криз[®] представлены в табл. 25.

Как следует из табл. 25, насыпная плотность гранулятов таблеток Де-Криз[®] не зависит от вида связующих веществ, вида разрыхляющих веществ и концентрации разрыхляющих веществ.

Согласно ранговому критерию Дункана вспомогательные вещества по влиянию на насыпную плотность расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (вид связующего вещества):

- без уплотнения: 2 % раствор ОПМЦ \geq 10 % раствор ПВП = вода очищенная;

- с уплотнением: 2 % раствор ОПМЦ \geq 10% раствор ПВП > вода очищенная.

Таблица 25 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности гранулятов Де-Криз®

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Насыпная плотность без уплотнения				
Фактор А	0,0002	2	0,0001	1,06
Фактор В	0,0006	2	0,0003	2,68
Фактор С	0,0011	2	0,0005	5,01
Остаточная дисперсия	0,0002	2	0,0001	
Общая сумма квадратов	0,0021	8		
Насыпная плотность с уплотнением				
Фактор А	0,0002	2	0,0001	0,16
Фактор В	0,0005	2	0,0003	0,37
Фактор С	0,0009	2	0,0004	0,65
Остаточная дисперсия	0,0014	2	0,0007	
Общая сумма квадратов	0,0030	8		

Анализ этих данных показал, что на насыпную плотность без уплотнения и с уплотнением вид связующего вещества существенного влияния в выбранных интервалах не оказывает.

Для фактора В (разрыхляющие вещества): без уплотнения и с уплотнением: натрия кроскармеллоза (вивасол) = смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1 > крахмал картофельный.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальными разрыхляющими веществами по влиянию на насыпную плотность являются натрия кроскармеллоза (вивасол) и смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1.

Для фактора С (концентрация разрыхляющих веществ):

- без уплотнения: 4 % = 7 % > 1 %;

- с уплотнением: 7 % = 4 % > 1 %.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальной концентрацией связующих веществ по влиянию на насыпную массу является 4 и 7 %.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения распадаемости таблеток Де-Криз® представлены в табл. 25.

Из табл. 26 видно, что расчетные значения критерия Фишера не превышают табличное, поэтому распадаемость таблеток Де-Криз[®] не зависит от вида связующих веществ, вида разрыхляющих веществ и концентрации разрыхляющих веществ.

Таблица 26 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения распадаемости таблеток Де-Криз[®]

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Фактор А	2449,5556	2	1224,7778	-0,86
Фактор В	6170,8889	2	3085,4444	-2,16
Фактор С	5462,8889	2	2731,4444	-1,91
Остаточная дисперсия	-2862,4444	2	-1431,2222	
Общая сумма квадратов	11220,8889	8		

С точки зрения рангового критерия Дункана вспомогательные вещества по влиянию на распадаемость расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (вид связующего вещества): 2 % раствор ОПМЦ \geq 10 % раствор ПВП > вода очищенная.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальным связующим веществом по влиянию на распадаемость является вода очищенная.

Для фактора В (вид разрыхляющих веществ): крахмал картофельный > натрия кроскармеллоза (вивасол) > смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальным разрыхляющим веществом по влиянию на распадаемость являются смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1 и натрия кроскармеллоза (вивасол).

Для фактора С (концентрация разрыхляющих веществ): 1 % > 7 % > 4 %.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальной концентрацией разрыхляющих веществ по влиянию на распадаемость являются 4 и 7 %.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения механической прочности на сжатие таблеток Де-Криз[®], представленные в табл. 27, показывают, что расчетные значения критерия Фишера больше табличного для фактора А. Таким образом, прочность на сжатие зависит от вида связующего вещества, а вид и концентрация разрыхляющих веществ практически не влияют на данный показатель.

Таблица 27 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения механической прочности на сжатие таблеток Де-Криз[®]

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Фактор А	565,9267	2	282,9633	47,37
Фактор В	12,5067	2	6,2533	1,05
Фактор С	171,4200	2	85,7100	14,35
Остаточная дисперсия	11,9467	2	5,9733	
Общая сумма квадратов	761,8000	8		

При использовании рангового критерия Дункана вспомогательные вещества по влиянию на механическую прочность на сжатие расположились в следующие ряды предпочтительности.

Для фактора А (вид связующего вещества): 10 % раствор ПВП > 2 % раствор ОПМЦ > вода очищенная.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальными связующими веществами по влиянию на механическую прочность на сжатие являются 10 % раствор ПВП и 2 % раствор ОПМЦ.

Для фактора В (разрыхляющие вещества): крахмал картофельный > натрия кроскармеллоза (вивасол) > смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1.

Анализ полученных данных показал, что наиболее оптимальными разрыхляющими веществами по влиянию на механическую прочность на сжатие являются крахмал картофельный и натрия кроскармеллоза (вивасол).

Для фактора С (концентрация разрыхляющих веществ): 1 % > 7 % > 4 %.

Анализ этих данных показал, что наиболее оптимальной концентрацией разрыхляющих веществ по влиянию на механическую прочность на сжатие является 1 и 7 %.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения механической прочности на истирание таблеток Де-Криз[®] представлены в табл. 28.

Таблица 28 - Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения механической прочности на истирание таблеток Де-Криз[®]

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	F экс.
Фактор А	0,0362	2	0,0181	0,69
Фактор В	0,1322	2	0,0661	2,51
Фактор С	0,0662	2	0,0331	1,26
Остаточная дисперсия	0,0526	2	0,0263	
Общая сумма квадратов	0,1818	8		

Из табл. 28 видно, что расчетные значения критерия Фишера меньше табличного для всех факторов. Таким образом, прочность на истирание в выбранных интервалах не зависит от вида связующих веществ, вида разрыхляющих веществ и концентрации разрыхляющих веществ.

Дисперсионный анализ показал, что на механическую прочность на истирание вид связующего вещества, вид и концентрация разрыхляющих веществ существенного влияния на таблетки Де-Криз[®] не оказывают.

При использовании рангового критерия Дункана вид связующих и разрыхляющих веществ по влиянию на механическую прочность на истирание расположились в следующий ряд предпочтительности:

Для фактора А (вид связующего вещества): 10 % раствор ПВП = 2 % раствор ОПМЦ = вода очищенная.

Анализ этих данных показал, что на механическую прочность на истирание вид связующего вещества существенного влияния не оказывает.

Для фактора В (разрыхляющие вещества): крахмал картофельный = смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1 : 1 = натрия кроскармеллоза (вивасол).

Анализ полученных данных показал, что на механическую прочность на истирание вид разрыхляющего вещества существенного влияния в выбранных интервалах не оказывает.

Для фактора С (концентрация разрыхляющих веществ): 1 % = 4 % = 7 %.

Анализ полученных данных показал, что на механическую прочность на истирание концентрация разрыхляющих веществ существенного влияния в выбранных интервалах не оказывает.

Таким образом, дисперсионный анализ и анализ по ранговому критерию Дункана показали, что при использовании в качестве наполнителя лактозы технологические свойства гранулятов и таблеток не зависят в выбранных интервалах от вида связующих веществ и вида и концентрации разрыхляющих веществ. Для получения таблеток Де-Криз[®] могут использоваться:

- в качестве наполнителя - лактоза;
- в качестве связующих веществ - 10 % раствор ПВП низкомолекулярного, 2 % раствор ОПМЦ и вода очищенная;
- в качестве разрыхляющих веществ – смесь натрия кроскармеллозы (вивасол) и крахмала картофельного в соотношении 1:1, натрия кроскармеллоза (вивасол), крахмал картофельный в концентрации от 1 до 7%;

Обобщенную оценку качества таблеток Де-Криз[®] проводили с помощью функции желательности. Базовые отметки шкалы желательности представлены в табл. 16. Шкала желательности для каждого показателя изображена на рис. 1.

Оценка качества гранулятов и таблеток Де-Криз[®] с помощью функции желательности представлена в табл. 29.

Таблица 29 - Результаты оценки качества гранулятов и таблеток Де-Криз[®] с помощью функции желательности

Состав №	Сыпучесть		Насыпная плотность		Распадаемость		Прочность на сжатие		Прочность на истирание		D
	г/с	d ₁	г/см ³	d ₂	c	d ₃	H	d ₄	%	d ₅	
1	9,015	0,92	0,595	0,79	75	0,96	49,7	0,63	99,57	0,95	0,84
2	8,864	0,91	0,600	0,80	87	0,96	54,3	0,72	99,41	0,92	0,86
3	8,577	0,90	0,556	0,74	156	0,93	58,4	0,77	99,77	0,97	0,86
4	8,864	0,91	0,601	0,80	65	0,97	34,0	0,42	99,34	0,91	0,77
5	5,036	0,51	0,586	0,78	69	0,97	30,2	0,37	99,64	0,95	0,67
6	8,089	0,88	0,573	0,76	63	0,97	42,3	0,54	99,34	0,91	0,80
7	8,613	0,90	0,590	0,79	139	0,94	43,7	0,56	99,57	0,95	0,81
8	8,948	0,92	0,609	0,81	43	0,97	32,7	0,41	99,44	0,92	0,77
9	8,965	0,92	0,586	0,78	69	0,97	43,8	0,56	99,37	0,91	0,81

Из данных табл. 29 следует, что шесть составов можно оценить как «очень хорошие» (D=0,80-1,00), а три – как «хорошие» (D=0,63-0,80).

Анализ полученных значений функции желательности (табл. 29) показал, что из шести составов, оцененных как «очень хорошие», составы № 1, № 2 и № 3 можно выделить как наиболее подходящие для дальнейших исследований. Анализ технологических показателей выбранных составов показал, что состав № 1 обладает наилучшей сыпучестью, распадаемостью и оптимальной прочностью таблеток на сжатие, который был выбран для дальнейшего приготовления таблеток Де-Криз[®] [36, 37].

3.2.3. Выбор оптимальных технологических условий прессования таблеток Де-Криз®

Изучение оптимальных условий прессования проводили на выбранном составе таблеток. Результаты исследования влияния остаточной влажности гранулята и давления прессования приведены в табл. 30 и 31.

Таблица 30 - Влияние остаточной влажности на технологические свойства гранулята и таблеток Де-Криз®

Остаточная влажность, %	Насыпная плотность, г/см ³		Сыпучесть, г/с	
	без уплотнения	с уплотнением	без вибрации	с вибрацией
0,15	0,663±0,012	0,695±0,011	8,561±0,262	6,301±0,209
1,08	0,706±0,012	0,740±0,009	8,502±0,229	6,194±0,174
2,11	0,770±0,012	0,801±0,014	9,373±0,314	5,330±0,128
3,00	0,733±0,008	0,759±0,012	Не сыпется	4,516±0,116
4,09	0,746±0,009	0,755±0,012	Не сыпется	5,388±0,142

Из табл. 30 следует, что с увеличением остаточной влажности в грануляте до 2 % сыпучесть остается хорошей. Если остаточная влажность гранулята составляет 3 % и более, он теряет свойство сыпучести без использования вибрации и застревает в воронке, а при использовании вибрации данный показатель уменьшается.

Таблица 31 - Влияние давления прессования на технологические характеристики таблеток Де-Криз[®]

Давление прессования, МПа	Механическая прочность		Распадаемость, с
	на сжатие, Н	на истирание, %	
30,0	44,5±1,3	99,47	67,2±8,7
60,0	85,9±3,3	99,69	116,3±8,7
90,0	135,5±3,5	99,72	203,8±27,0
120,0	166,8±7,5	99,91	325,0±27,7

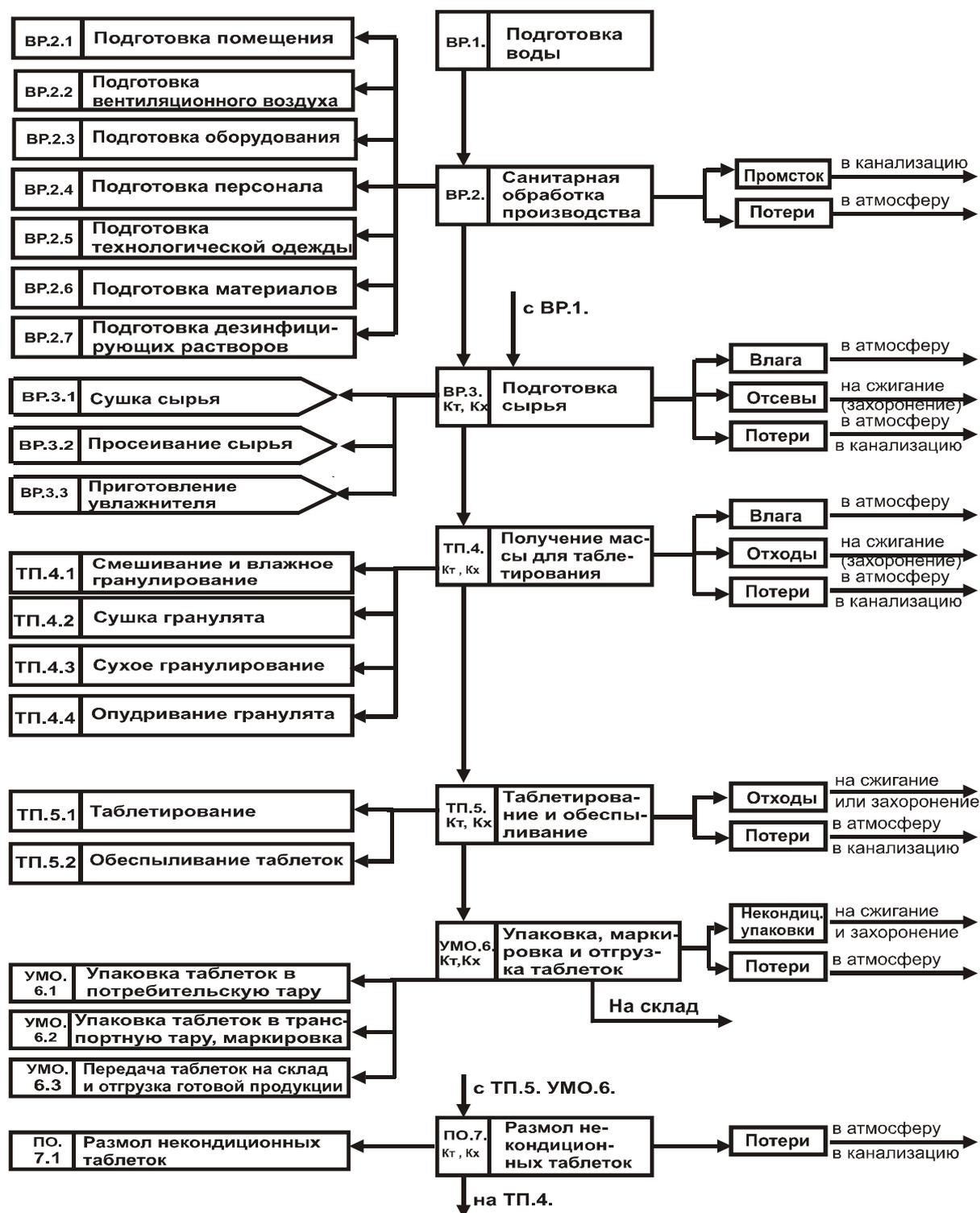
Из данных табл. 31 давление прессования не оказывает существенного влияния на технологические показатели таблеток. Механическая прочность на сжатие и распадаемость находятся в прямой зависимости от давления прессования и удовлетворяют требованиям ГФ XI.

Таким образом, на основании представленных данных для получения качественных таблеток Де-Криз[®] оптимальными параметрами прессования являются:

- остаточная влажность гранулята - не более 2 %;
- давление прессования - от 60 до 90 МПа [37].

Дальнейшее увеличение давления прессования нерационально с точки зрения износа таблеточного пресса и удорожания лекарственного препарата.

На основании полученных экспериментальных данных нами разработана технологическая схема производства таблеток Де-Криз[®], которая представлена на рис. 6.



«ВР» - стадии вспомогательных работ; «ТП» - стадии основного технологического процесса; «ПО» - стадии переработки используемых отходов; «УМО» - стадии упаковывания, маркирования и отгрузки готового продукта

K_T – технологический контроль, K_X – химический контроль

Рис. 6. Схема технологического процесса производства таблеток Де-Криз® 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг

3.2.4. Сравнительная оценка динамики высвобождения амлодипина и лизиноприла из таблеток Де-Криз[®]

Изучение кинетики высвобождения проводили на разработанных таблетках и таблетках Экватор[®] с дозировкой 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг по методике ОФС «Растворение» на аппарате типа «вращающаяся корзинка» [1]. В качестве среды растворения использовали 0,001 М раствор хлористоводородной кислоты объемом 500 мл (для дозировки 5 мг + 10 мг) или 900 мл (для дозировки 10 мг + 20 мг) с температурой (37±0,5) °С, скорость вращения корзинки 100 об/мин. В корзинку помещали 1 таблетку. Через 5, 10, 15, 30, 45 мин отбирали 10 мл раствора, восполняя объем среды растворения, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Количественное содержание амлодипина и лизиноприла в среде растворения определяли методом ВЭЖХ по разработанной методике.

Результаты исследований приведены графически на рис. 7 - 10.

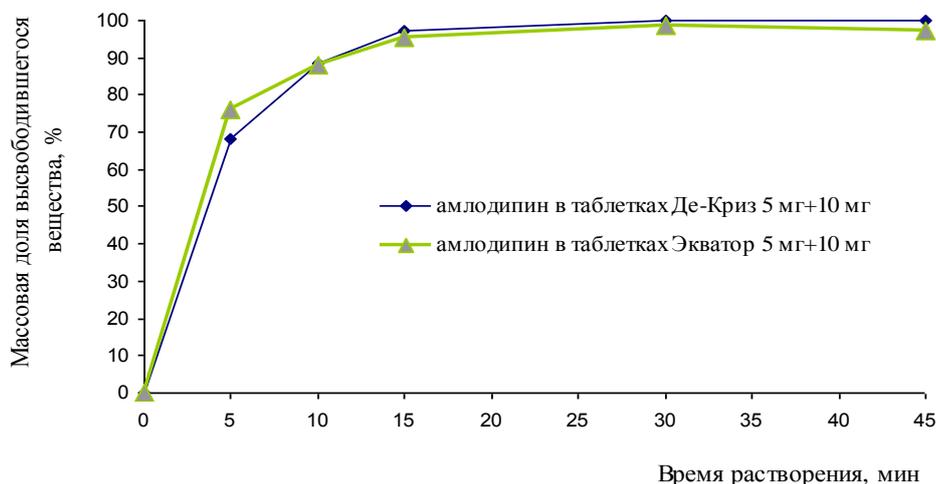


Рис. 7. Кинетика высвобождения амлодипина из таблеток 5 мг + 10 мг производства ЗАО «Медисорб» и «ОАО «Геден Рихтер»

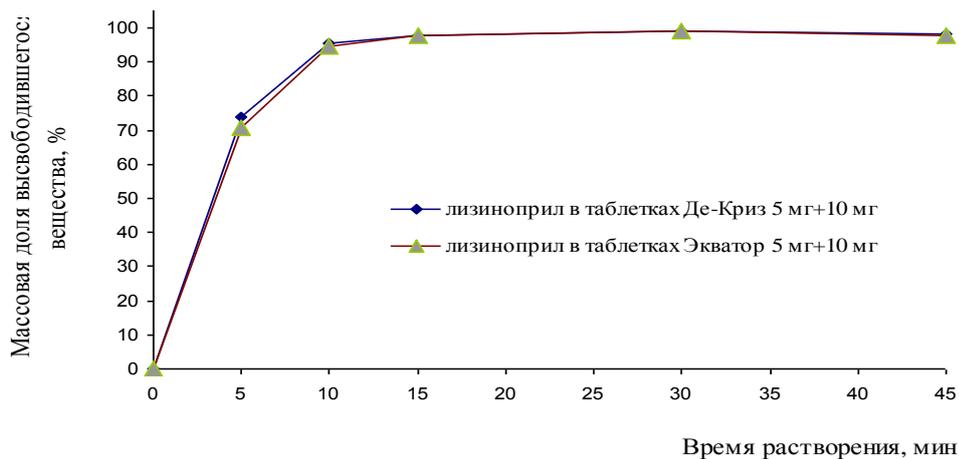


Рис. 8. Кинетика высвобождения лизиноприла из таблеток 5 мг + 10 мг производства ЗАО «Медисорб» и «ОАО «Гедеон Рихтер»

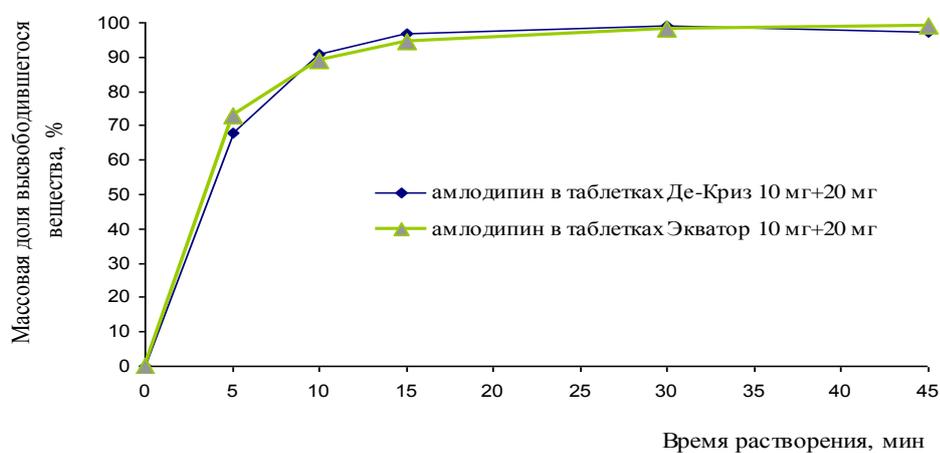


Рис. 9. Кинетика высвобождения амлодипина из таблеток 10 мг + 20 мг производства ЗАО «Медисорб» и «ОАО «Гедеон Рихтер»

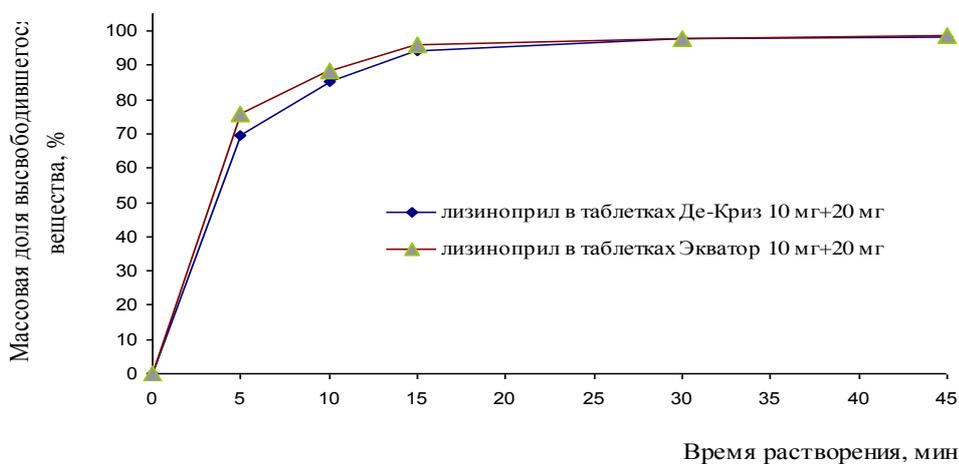


Рис. 10. Кинетика высвобождения лизиноприла из таблеток 10 мг + 20 мг производства ЗАО «Медисорб» и «ОАО «Гедеон Рихтер»

Были рассчитаны основные параметры кинетики высвобождения лизиноприла из таблеток (табл. 32), коэффициент различия (f_1) и коэффициент подобия (f_2) (табл. 33).

Таблица 32 - Основные параметры кинетики высвобождения амлодипина и лизиноприла из таблеток

Наименование таблеток	Константа скорости растворения		Период полурасстворения, мин	
	Амлодипин	Лизиноприл	Амлодипин	Лизиноприл
Таблетки Де-Криз [®] 5 мг + 10 мг	0,2290	0,2782	3,0274	2,4916
Таблетки Экватор [®] 5 мг + 10 мг	0,2645	0,2572	2,6202	2,6958
Таблетки Де-Криз [®] 10 мг + 20 мг	0,2387	0,2473	2,903	2,8033
Таблетки Экватор [®] 10 мг + 20 мг	0,2661	0,2909	2,604	2,3829

Таблица 33 - Основные показатели биоэквивалентности таблеток Де-Криз[®] и Экватор[®]

Наименование таблеток	Коэффициент различия		Коэффициент подобия	
	Амлодипин	Лизиноприл	Амлодипин	Лизиноприл
Таблетки Де-Криз [®] 5 мг + 10 мг/ Таблетки Экватор [®] 5 мг + 10 мг	3,33	1,03	69,22	87,83
Таблетки Де-Криз [®] 10 мг + 20 мг/ Таблетки Экватор [®] 10 мг + 20 мг	2,70	2,44	76,42	74,38

Из табл. 32 и рис. 7 - 10 можно сделать вывод, что все исследуемые таблетки имеют близкие константы скорости растворения. Период полурасстворения для

амлодипина составляет от 2,6 до 3 мин, для лизиноприла – от 2,4 до 2,8 мин. Согласно полученным данным (табл. 33), профили растворения таблеток сопоставимы по коэффициентам различия и подобия. Следовательно, разработанные таблетки биоэквивалентны таблеткам Экватор[®] фирмы «ОАО «Гедеон Рихтер».

Следующим этапом исследования было сравнительное изучение токсичности разработанного препарата Де-Криз[®] и оригинального препарата Экватор[®].

3.2.5. Изучение острой и субхронической токсичности таблеток Де-Криз[®]

В процессе исследования установлено, что при исследовании острой токсичности на грызунах при внутрижелудочном пути введения значения ЛД₅₀ препарата Де-Криз[®] составили 257 ± 10 мг/кг (мыши) и 380 ± 18 мг/кг (крысы) и практически не отличались от значений для препарата сравнения (Экватор[®]) — 245 ± 20 мг/кг и 395 ± 17 мг/кг соответственно [81].

Клиническая картина интоксикации у обоих препаратов характеризовалась общим угнетением, нарушением координации движений, при больших дозах — боковым положением, тремором, судорогами, урежением дыхания, гибель наступала при явлениях паралича и остановки дыхания.

Состояние животных, переживших интоксикацию, нормализовалось в течение суток. В дальнейшем оно не отличалось от такового в контрольной группе. Вскрытие животных спустя 14 дней после острого введения обоих препаратов не показало наличия каких-либо остаточных явлений, связанных с перенесенной интоксикацией.

Таким образом, результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 14 дней после острого введения, а также данные некропсии и табл. 5 (раздел 2.2.) позволяют отнести препарат Де-Криз[®] к IV классу малотоксичных лекарственных веществ [118], так как в пересчете на общую массу таблеток величина среднесмертельной дозы составляет приблизительно 4200 мг/кг и попадает в соответствующий интервал токсичности [81].

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности между препаратом Де-Криз[®] и зарегистрированным оригинальным препаратом.

Результаты исследований субхронической токсичности препарата Де-Криз[®] в сравнении с оригинальным препаратом при их внутрижелудочном введении один раз в сутки в течение 30 дней в дозах 1,5 и 50 мг/кг у крыс обоих полов показали, что:

- применение препаратов достоверно снижало ректальную температуру белых крыс, причем на большей из доз эффект был более выраженный. На дозе 1,5 мг/кг среднее снижение составило порядка 0,5°C, на дозе 50 мг/кг — порядка 1,0°C. Этот эффект препарата несколько снижался на протяжении срока исследования;

- препараты достоверно увеличивали величины суммационно-подпорогового показателя, причем это увеличение имело явно дозо-зависимый характер, в то время как в контроле этот показатель не изменился;

- препараты достоверно снижали статико-силовую выносливость крыс: время висения крыс на сетке снизилось на 30% по сравнению с фоном и контролем;

- препараты в условиях длительного применения достоверно снижали спонтанную двигательную активность крыс;

- после 30-дневного применения препаратов артериальное давление и частота сердечных сокращений крыс оказались достоверно сниженными.

В то же время исследуемые препараты не вызывали каких-либо заметных сдвигов биохимических показателей крови. Патоморфологические исследования также не выявили каких-либо изменений внутренних органов, свидетельствующих о негативном побочном действии препаратов. По результатам морфологических и гистологических исследований, внутрижелудочное введение препаратов не оказывает раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник. Все это свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности препарата Де-Криз[®].

Величины изменений физиологических показателей, вызванные применением препарата Де-Криз[®], сравнивались с аналогичными изменениями в слу-

чае применения оригинального препарата. Во всех тестах степень изменения показателей, вызванная обоими препаратами, была практически одинакова: ни в одном случае достоверного различия между препаратами не отмечалась. Это позволяет утверждать, что в условиях субхронического применения у крыс в дозах 1,5 и 50 мг/кг оба препарата являются практически эквивалентными [81].

Выводы по главе 3

1. На основании изучения физико-химических и технологических свойств субстанции лизиноприла и физической смеси лизиноприла и амлодипина в соотношении 2 : 1. Установлено, что данные вещества обладают плохой сыпучестью, низкой насыпной плотностью и неудовлетворительной распадаемостью, поэтому для получения качественных таблеток необходимо введение вспомогательных веществ (наполнителей, связующих, антифрикционных и разрыхляющих) и использование метода влажного гранулирования.

2. Комплексные исследования технологических свойств, проведенные с помощью математического планирования эксперимента и обработки экспериментальных данных с использованием дисперсионного анализа, критерия Дункана и функции желательности, позволили выявить зависимость показателей качества таблеток от вспомогательных веществ и разработать рациональную технологию и оптимальные составы таблетированных лекарственных препаратов лизиноприла и Де-Криз[®].

3. В результате изучения влияния остаточной влажности и давления прессования для получения качественных таблеток лизиноприл и Де-Криз[®] установлены следующие оптимальные параметры прессования: остаточная влажность гранулята – не более 2 %, а давление прессования от 60 до 90 МПа.

4. На основании анализа полученных данных исследования кинетики высвобождения действующих веществ из таблеток лизиноприла и Де-Криз[®] в сравнении с оригинальными препаратами Ирумед[®] и Экватор[®] соответственно, рассчитаны коэффициенты различия (f_1) и коэффициенты подобия (f_2), которые подтвердили биоэквивалентность разработанных таблеток с таблетками оригинальных препаратов.

5. Сравнительные исследования общетоксического действия разработанных лекарственных препаратов лизиноприла и Де-Криз[®] и оригинальных Ирумед[®] и Экватор[®] соответственно на животных показали их эквитоксичность.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК ЛИЗИНОПРИЛА 5 МГ, 10 МГ И 20 МГ

4.1. Разработка методики количественного определения лизиноприла спектрофотометрическим методом

Для исследования возможности использования метода спектрофотометрии для количественного определения лизиноприла в УФ-области были приготовлены и профильтрованы раствор СО лизиноприла и раствор таблеток, содержащие по 20 мкг/мл лизиноприла каждый, и раствор модельной смеси «плацебо», содержащий вспомогательные вещества в количестве, равном их концентрации в испытуемом растворе.

В качестве растворителей были использованы: вода очищенная, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты и 0,1 М раствор натрия гидроксида.

УФ-спектры снимали в интервале длин волн от 190 до 350 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения использовали воду очищенную, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты и 0,1 М раствор натрия гидроксида.

УФ-спектр лизиноприла, растворенного в воде очищенной (рис. 11), содержит два максимума поглощения – при 192 нм и 206 нм. На УФ-спектре раствора таблеток видны максимум поглощения при 193 нм и плечо при 205 – 240 нм.

УФ-спектры растворов лизиноприла, вспомогательных веществ и таблеток лизиноприла в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты (рис. 12) содержат по одному максимуму поглощения в интервале 202 – 207 нм.

УФ-спектры СО лизиноприла и таблеток лизиноприла в 0,1 М растворе натрия гидроксида (рис. 13) имеют узкие полосы поглощения при длине волны 217 нм; вспомогательные вещества таблеток тоже поглощают свет.

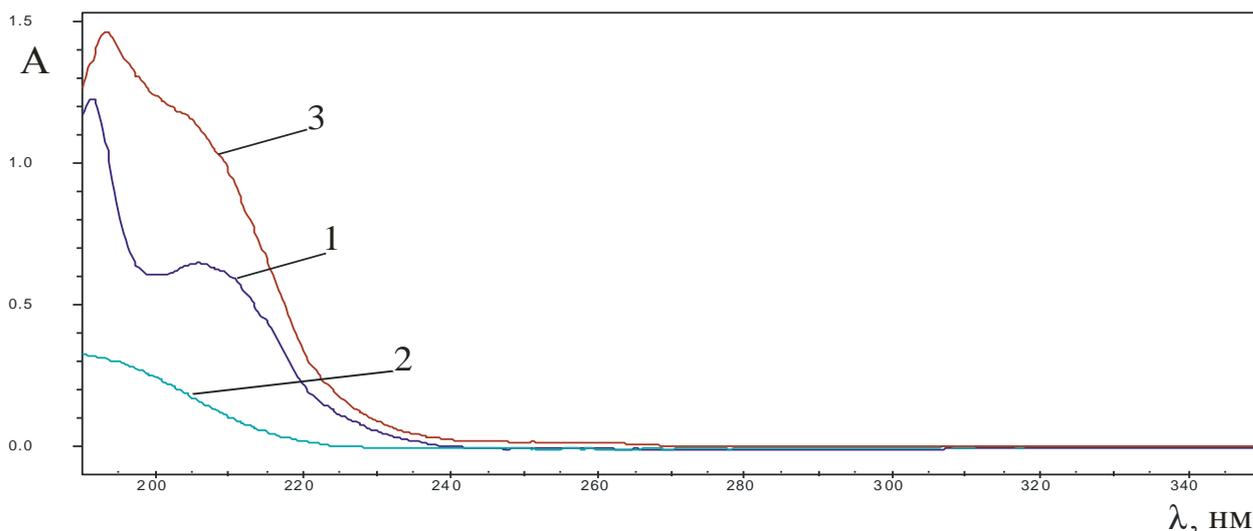


Рис. 11. Спектры поглощения растворов лизиноприла, вспомогательных веществ и таблеток лизиноприла в УФ-области в воде очищенной

1 – раствор СО лизиноприла (20 мкг/мл)

2 – раствор вспомогательных веществ (760 мкг/мл)

3 – раствор таблеток лизиноприла (лизиноприла - 20 мкг/мл, вспомогательных веществ – 760 мкг/мл)

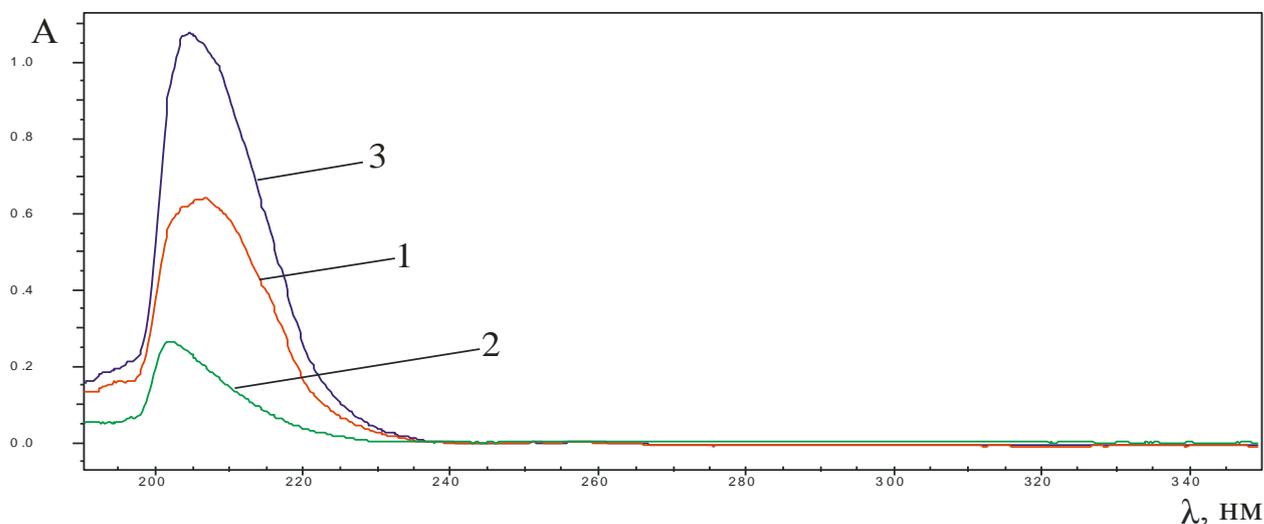


Рис. 12. Спектры поглощения растворов лизиноприла, вспомогательных веществ и таблеток лизиноприла в УФ-области в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты

1 – раствор СО лизиноприла (20 мкг/мл)

2 – раствор вспомогательных веществ (760 мкг/мл)

3 – раствор таблеток лизиноприла (лизиноприла - 20 мкг/мл, вспомогательных веществ – 760 мкг/мл)

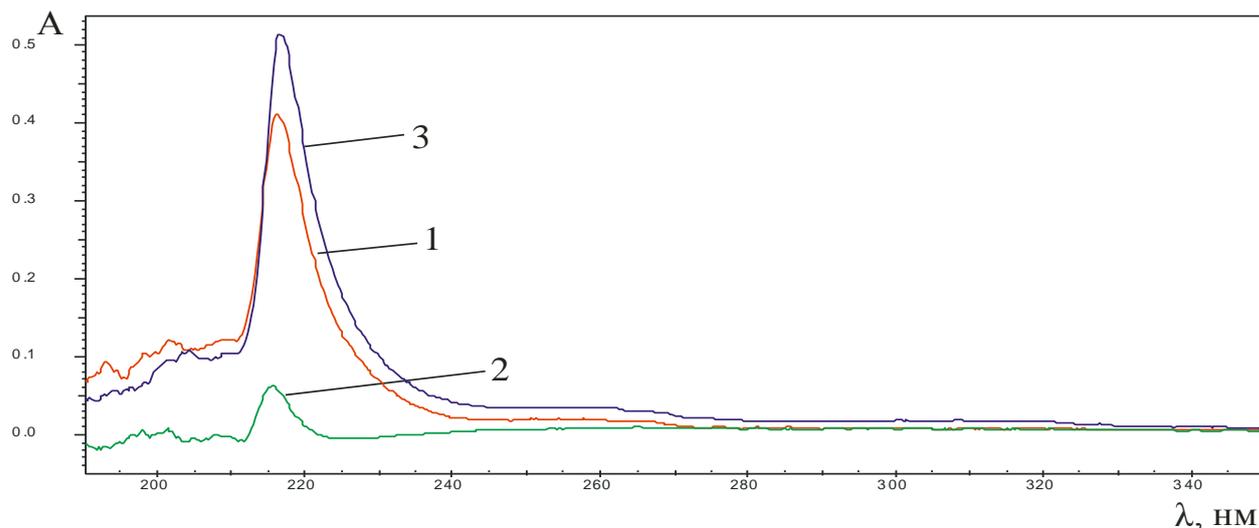


Рис. 13. Спектры поглощения растворов лизиноприла, вспомогательных веществ и таблеток лизиноприла в УФ-области в 0,1 М растворе натрия гидроксида

1 – раствор СО лизиноприла (20 мкг/мл)

2 – раствор вспомогательных веществ (760 мкг/мл)

3 – раствор таблеток лизиноприла (лизиноприла - 20 мкг/мл, вспомогательных веществ – 760 мкг/мл)

Исследования показали, что раствор вспомогательных веществ поглощает УФ-свет в области поглощения лизиноприла (рис. 11 - 13). Оптические плотности исследуемых растворов приведены в табл. 34.

Таблица 34 - Оптические плотности растворов СО лизиноприла, вспомогательных веществ и таблеток лизиноприла

Среда растворения	Исследуемый раствор	Длина волны, нм	A*
Вода очищенная	СО лизиноприла дигидрата	206 нм	0,647
	Вспомогательных веществ		0,160
	Таблеток лизиноприла		1,125
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты	СО лизиноприла дигидрата	204 нм	0,639
	Вспомогательных веществ		0,266
	Таблеток лизиноприла		1,073
0,1 М раствор натрия гидроксида	СО лизиноприла дигидрата	216 нм	0,411
	Вспомогательных веществ		0,063
	Таблеток лизиноприла		0,511

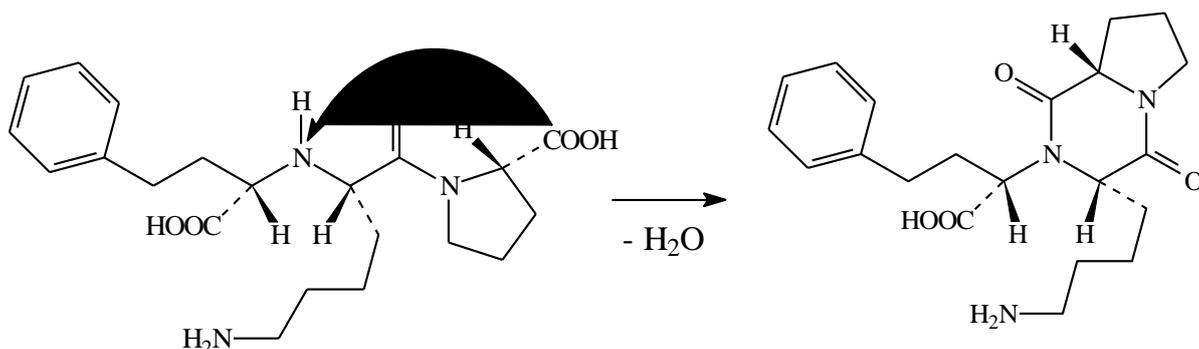
* - Среднее значение пяти измерений

В связи с тем, что вспомогательные вещества мешают определению лизиноприла в таблетках спектрофотометрическим методом, а отделение их не представляется возможным, мы выбрали для анализа метод ВЭЖХ.

4.2. Разработка методик анализа таблеток лизиноприла методом ВЭЖХ

Метод ВЭЖХ использовался для определения количественного содержания лизиноприла и посторонних примесей.

Согласно литературным данным [102, 215], основным продуктом разложения лизиноприла в процессе хранения является лизиноприла дикетопиперазин, который образуется в результате внутримолекулярной циклизации между соседними остатками молекул аминокислот по схеме, приведенной ниже.



4.2.1. Выбор условий хроматографирования

В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка из нержавеющей стали длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная обращенно-фазовым сорбентом Zorbax SB-C₁₈ с диаметром частиц 5 мкм.

Лизиноприл за счет карбоксильной группы и первичной аминогруппы образует цвиттер-ионы, имеет полярный характер, растворим в воде, умеренно в метаноле, практически не растворим в ацетоне и спирте 95 % и, как следствие, практически не удерживается на неполярном сорбенте. За счёт свободной карбоксильной группы лизиноприл проявляет слабые кислотные свойства, поэтому для получения приемлемого времени удерживания и разделения исполь-

зуют ион-парную хроматографию, добавляя в подвижную фазу противоион, заряд которого противоположен заряду молекулы определяемого вещества. При этом создается ион-парный комплекс, обладающий свойствами неполярного вещества [83].

Сначала были подобраны условия для определения количественного содержания лизиноприла. В качестве исходных компонентов подвижной фазы были взяты следующие: фосфатный буферный раствор pH 5,0 с добавлением 0,1 % ТЭА – АЦН в соотношении 80 : 20 [4].

Результаты исследований по выбору состава подвижной фазы представлены в табл. 35.

Таблица 35 - Варианты состава подвижной фазы

№	Компоненты подвижной фазы, %		Противо- ион	pH
	АЦН	ФБР		
1	10	90	Нет	5,0
2	15	85	Нет	5,0
3	15	85	ТБАГС	7,0
4	20	80	Нет	3,5
5	20	80	Нет	5,0
6	20	80	ТЭА	5,0
7	20	80	ТЭА	7,0
8	20	80	ТБАГС	7,0
9	50	50	ТБАГС	7,0

Установлено, что оптимальным с точки зрения времени удерживания, симметрии пиков и эффективности хроматографической колонки являются условия варианта 3 (АЦН – фосфатный буферный раствор pH 7,0 с добавлением ТБАГС (15 : 85)). Время удерживания лизиноприла в данных условиях составило 5,5 мин [35].

Оптимальной температурой термостата колонок является температура 50 °С. При температуре 45 °С и ниже происходит размывание и ухудшение симметрии пиков; при температуре выше 55 °С уменьшается время удерживания лизиноприла на сорбенте, а также может происходить изменение состава подвижной фазы и деструкция сорбента с последующим выходом колонки из строя.

При выборе оптимальной скорости потока подвижной фазы руководствовались показателями хроматографической системы: симметрия пика и эффективность колонки. При наиболее часто используемой скорости потока 1 мл/мин на полученных хроматограммах наблюдались узкие и высокие пики с оптимальными показателями эффективности хроматографической колонки, поэтому предложенная скорость потока была использована в последующих исследованиях. Дальнейшее увеличение скорости потока подвижной фазы может привести к уменьшению времени удерживания лизиноприла на сорбенте и к резкому увеличению давления в колонке.

При выборе длины волны детектирования был использован УФ-спектр лизиноприла, снятый в процессе хроматографирования раствора СО лизиноприла в интервале 190 – 300 нм (рис. 14).

На УФ-спектре лизиноприла наблюдается широкий максимум поглощения при длине волны 210 нм, которая была выбрана в качестве аналитической для дальнейших исследований.

В результате проведенных исследований по разработке методики определения количественного содержания лизиноприла были выбраны следующие условия хроматографирования:

- хроматографическая колонка из нержавеющей стали длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная обращенно-фазовым сорбентом Zorbax SB-C₁₈ с диаметром частиц 5 мкм;

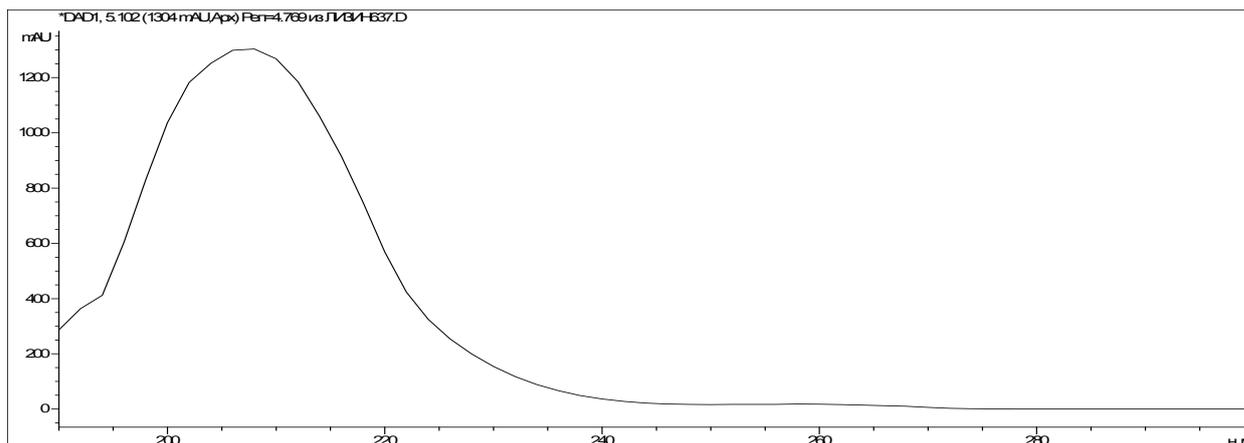


Рис. 14. УФ-спектр раствора СО лизиноприла

- подвижная фаза: АЦН – фосфатный буферный раствор pH 7,0 с добавлением ТБАГС (15 : 85);
- скорость потока – 1,0 мл/мин;
- температура термостата колонок – 50 °С;
- длина волны детектирования – 210 нм;
- объем вводимой пробы – 20 мкл.

В данных условиях также наблюдалось удовлетворительное разделение пиков лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина, поэтому они использовались для определения посторонних примесей.

4.2.2. Определение специфичности методики

Для определения специфичности методики были приготовлены следующие растворы:

Раствор СО лизиноприла. 0,054 г СО лизиноприла дигидрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл воды для хроматографии, перемешивали на перемешивающем устройстве в течение 30 мин, довели объём раствора водой для хроматографии до метки и перемешивали.

2,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, довели объём раствора водой для хроматографии до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор модельной смеси «плацебо». 0,475 г порошка модельной смеси «плацебо» помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл воды для хроматографии, и далее поступали, как указано в предыдущей методике.

Испытуемый раствор таблеток. 0,22 г порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл воды для хроматографии, и далее поступали, как указано в методике раствора СО лизиноприла.

Раствор ППХС. 0,012 г СО лизиноприла дикетопиперазина растворяли в 15 мл воды для хроматографии в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводили объем раствора водой для хроматографии до метки и перемешивали (раствор 1).

По 1 мл раствора 1 и испытуемого раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора водой для хроматографии до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Из полученных данных видно, что пик лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора хорошо отделен от системных пиков (вода для хроматографии) и пиков вспомогательных веществ (рис. 15 – 18). Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания пика лизиноприла на хроматограмме раствора СО лизиноприла (табл. 36) [12].

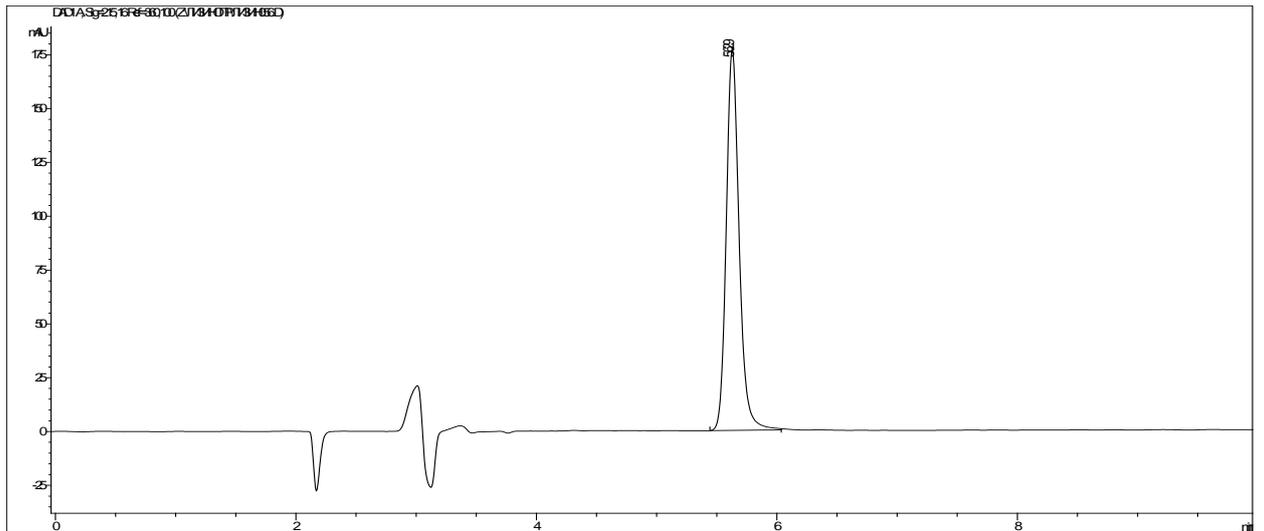


Рис. 15. Хроматограмма раствора СО лизиноприла

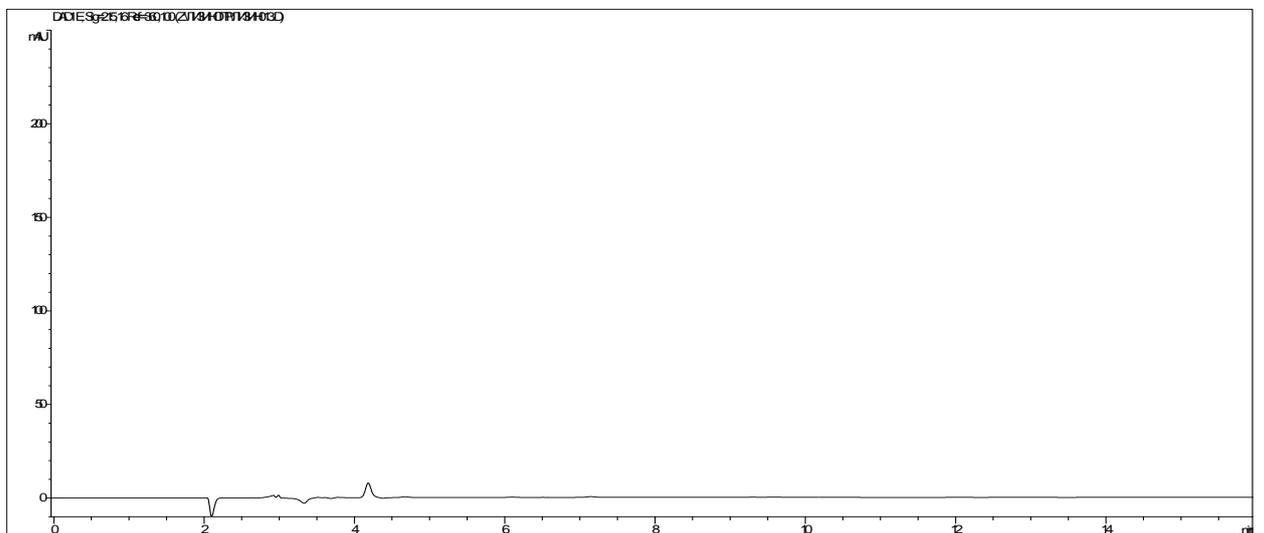


Рис. 16. Хроматограмма воды для хроматографии (растворитель)

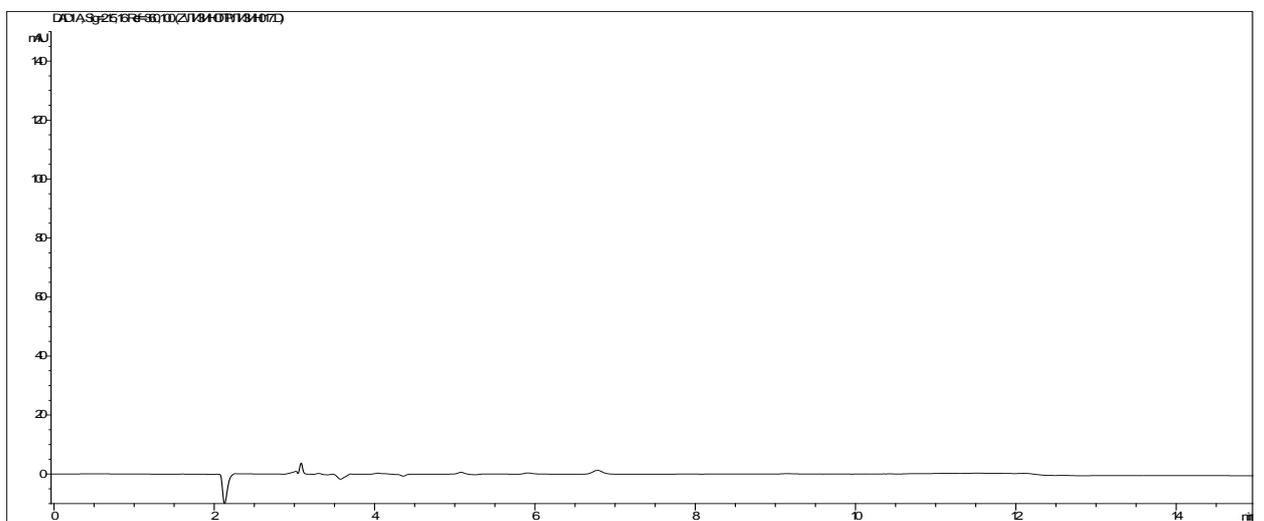


Рис. 17. Хроматограмма раствора модельной смеси «плацебо»

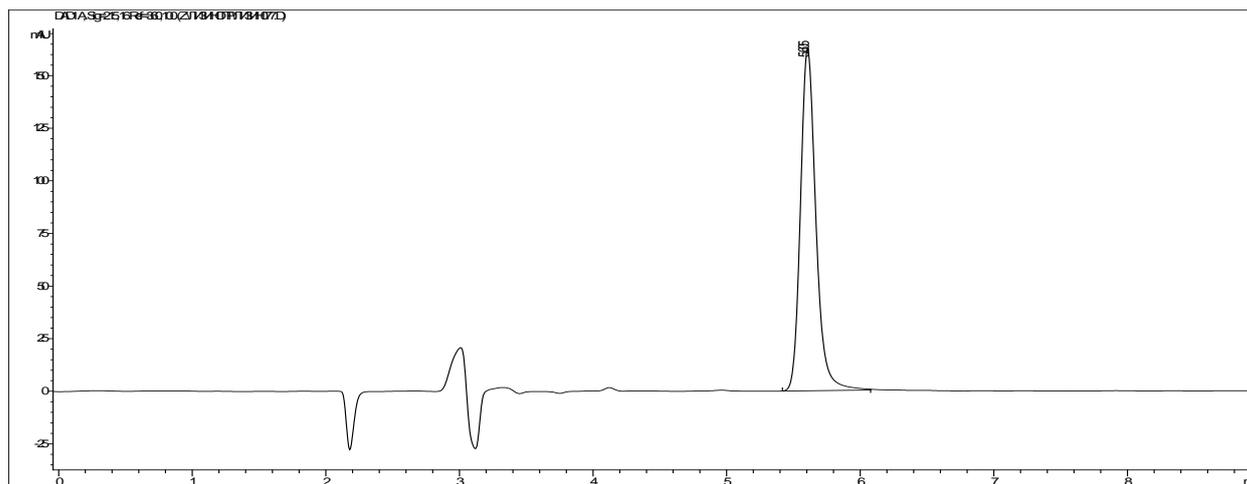


Рис. 18. Хроматограмма испытуемого раствора таблеток

Таблица 36 - Времена удерживания лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина

Раствор	Время удерживания, мин	
	Лизиноприл	Лизиноприла дикетопиперазин
Раствор СО лизиноприла	5,63	-
Испытуемый раствор таблеток	5,60	-
Раствор ППХС	5,43	9,33

Пики лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы хорошо отделены от системных пиков и пиков вспомогательных веществ (рис. 16, 17 и 19).

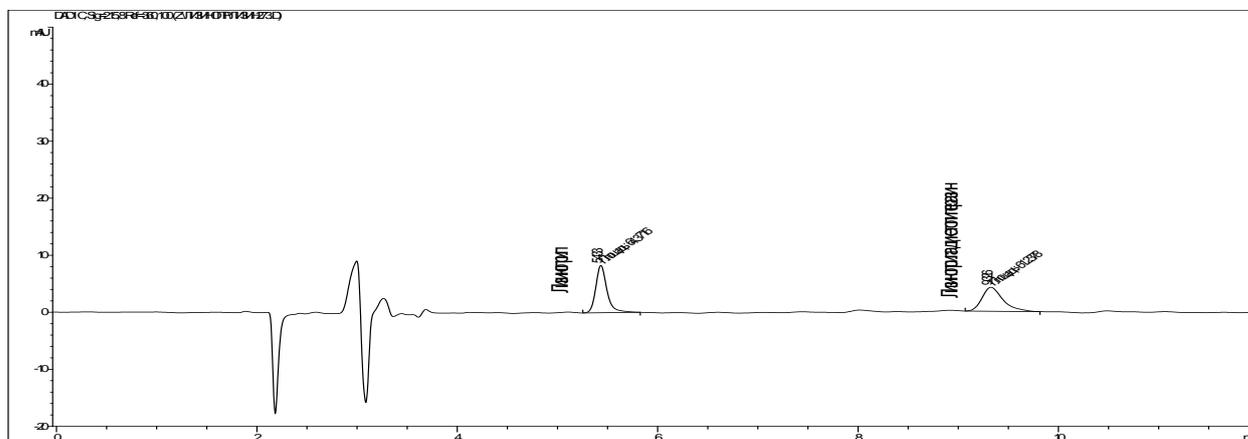


Рис. 19. Хроматограмма раствора ППХС

4.2.3. Проверка пригодности хроматографической системы

Оценку ППХС проводили по следующим показателям: эффективность хроматографической колонки (число теоретических тарелок), коэффициент симметрии пика, коэффициент разделения пиков и относительное стандартное отклонение площади пика.

Для этого использовали раствор ППХС.

Полученные значения параметров ППХС представлены в табл. 37.

Таблица 37 - Параметры ППХС

Параметр	Лизиноприл	Лизиноприла дикетопиперазин
Коэффициент симметрии пика	0,81 – 0,84	0,93 – 0,96
Эффективность хроматографической колонки, т.т.	12 145 – 12 671	10 373 – 10 811
Относительное стандартное отклонение, %	0,53	0,37
Коэффициент разделения пиков	13,79	

На основании значений, полученных для ППХС и представленных в табл. 37 и на рис 19, в проект ФСП были заложены следующие критерии приемлемости ППХС:

- количество теоретических тарелок для пика лизиноприла, рассчитанное по хроматограмме раствора СО лизиноприла, должно быть не менее 4000;
- коэффициент симметрии пика лизиноприла, рассчитанный по хроматограмме раствора СО лизиноприла, должен быть от 0,7 до 1,3;
- разрешение между пиками лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина на хроматограмме раствора ППХС, должно быть не менее 4,0;
- относительное стандартное отклонение площади пика лизиноприла, рассчитанное по пяти последовательным хроматограммам раствора СО лизиноприла, не должно превышать 2,0 %.

4.2.4. Определение линейности методики количественного определения

Указанные параметры устанавливали на основании анализа растворов СО лизиноприла. Готовили растворы СО лизиноприла с концентрациями (54,4 – 435,2) мкг/мл, что соответствует (25 – 200) % от концентрации лизиноприла в растворе СО (218 мкг/мл). Каждый из этих растворов хроматографировали по 2 раза (табл. 38). На основании полученных результатов построен график зависимости площади пиков от концентрации (рис. 20).

Таблица 38 - Зависимость площади пика лизиноприла от концентрации

Концентрация лизиноприла, мкг/мл	Площади пиков, мAU*мин	Среднее значение площади пика, мAU*мин
54,4	1720,0 1710,3	1715,2
108,8	3361,8 3351,6	3356,7
163,2	5032,2 5107,6	5069,9
217,6	6656,0 6650,7	6653,4
272,0	8398,2 8399,8	8399,0
326,4	10 037,8 10 039,5	10 038,7
435,2	13 311,6 13 643,7	13 477,7

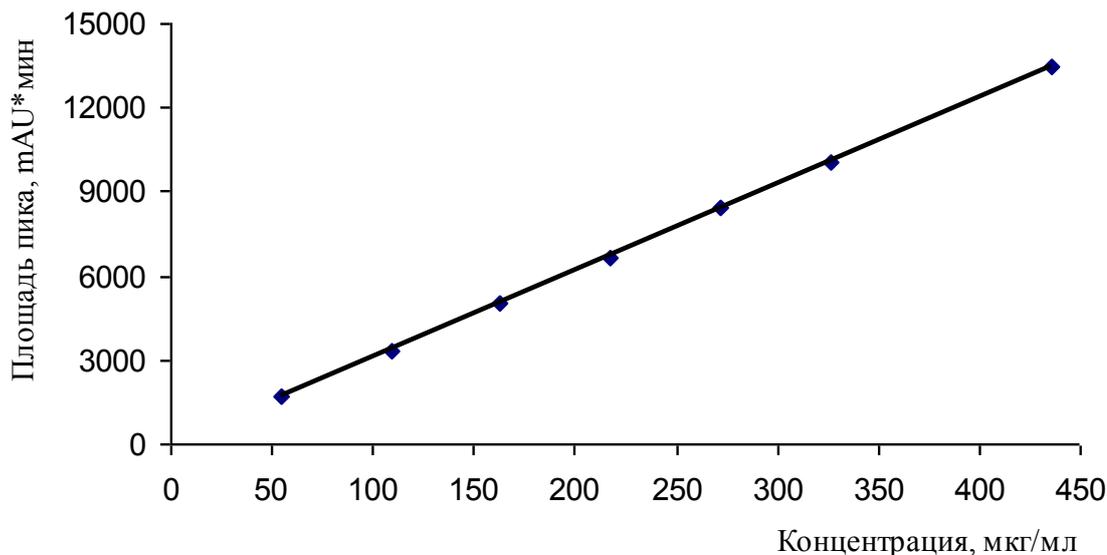


Рис. 20. График зависимости площади пика от концентрации раствора СО лизиноприла

Как видно из графика, в интервале исследуемых концентраций площадь пика лизиноприла находится в линейной зависимости от его концентрации. Эта зависимость была аппроксимирована линейным уравнением с помощью метода наименьших квадратов. Полученное уравнение с высоким уровнем достоверности и адекватности описывает экспериментальные данные:

$$Y = 30,85 \times C + 5,82, \text{ коэффициент корреляции равен } 0,9999.$$

4.2.5. Предел количественного определения лизиноприла

Предел количественного определения устанавливали расчетным методом [91, 144], для чего были сняты хроматограммы 7 растворов СО лизиноприла с концентрацией 218 мкг/мл (площади пиков представлены в табл. 39).

Предел количественного определения, рассчитанный по формуле [92]

$$LOQ = 10 \times \frac{SD}{b}, \quad (3)$$

где LOQ – предел количественного определения;

b – наклон калибровочной прямой;

SD – стандартное отклонение сигнала,

составил 10,15 мкг/мл.

Таблица 39 - Площади пиков растворов лизиноприла с концентрацией 218 мкг/мл

№ раствора	Площадь пика, мАУ*мин	Стандартное отклонение площади пика
1	7226,0	5,91
2	7226,1	
3	7210,1	
4	7224,1	
5	7222,4	
6	7227,2	
7	7220,0	
среднее	7222,3	-

4.2.6. Оценка правильности методики количественного определения лизиноприла в таблетках

Оценку правильности методики проводили на модельных смесях, содержащих лизиноприл в количествах 70 %, 100 % и 130 % от содержания в таблетке [6, 92]. Подбор состава модельных смесей показан на примере таблеток лизиноприла 10 мг (табл. 40).

Таблица 40 - Состав модельных смесей таблеток лизиноприла 10 мг

Модельная смесь	Лизиноприла дигидрата (в пересчете на лизиноприл), мг	% от заявл. в ФСП	Вспомогательных веществ, мг
№ 1	7,6 (7,0)	70,0	192,4
№ 2	10,9 (10,0)	100,0	189,1
№ 3	14,2 (13,0)	130,0	185,8

Растворы модельных смесей таблеток и СО лизиноприла готовили по методикам, описанным в разделе 4.2.2., и хроматографировали в условиях, опи-

санных в разделе 4.2.1. Регистрировали не менее 3 хроматограмм каждого раствора.

Количество лизиноприла в одной таблетке в миллиграммах (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 2 \times 50 \times 0,918 \times b \times P \times 1000}{S_0 \times a_1 \times 50 \times 10 \times 100} = \frac{S_1 \times a_0 \times b \times P \times 1,84}{S_0 \times a_1}, \quad (4)$$

где S_1 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора в мАУ*мин;

S_0 – площадь пика лизиноприла на хроматограмме раствора СО лизиноприла в мАУ*мин;

a_0 – навеска СО лизиноприла дигидрата в граммах;

a_1 – навеска препарата в граммах;

b – средняя масса таблеток в граммах;

P – содержание лизиноприла дигидрата в СО в процентах;

0,918 – коэффициент пересчета лизиноприла дигидрата на лизиноприл.

Полученные данные приведены в таблицах 41 – 43.

Полученные метрологические характеристики правильности методики показали, что RSD и значения открываемости ($\bar{R} \pm \Delta\bar{R}$) не выходят за пределы, рекомендованные для методики количественного определения: не более 2,0 %, и (100 ± 2) % соответственно.

Таблица 41 - Результаты количественного определения лизиноприла в модельных образцах таблеток 5 мг

Взято лизиноприла/ лизиноприла дигидрата, мг	Навеска порошка модельной смеси, г	Площадь пика лизиноприла*, МАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, МАУ*мин	Определено лизиноприла		
				мг	%	Метрологическая характеристика
3,5/ 3,8	0,22000	5260,9	0,0546/ 6681,7	3,52	100,50	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $3,52 \pm 0,03$ мг $S_x = 0,004$ $\varepsilon = 0,65$ % $RSD = 0,11$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $100,47 \pm 0,82$ %
	0,22065	5289,1		3,53	100,74	
	0,22005	5269,3		3,52	100,63	
	0,21980	5237,6		3,50	100,14	
	0,22035	5261,4		3,51	100,35	
5,0/ 5,5	0,22010	7483,5	0,0546/ 6681,7	5,00	100,02	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $4,99 \pm 0,06$ мг $S_x = 0,007$ $\varepsilon = 0,93$ % $RSD = 0,14$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $99,73 \pm 1,15$ %
	0,22045	7470,1		4,98	99,68	
	0,21975	7447,9		4,99	99,70	
	0,21995	7417,7		4,96	99,21	
	0,22030	7490,2		5,00	100,02	
6,5/ 7,3	0,22175	9793,7	0,0546/ 6681,7	6,50	99,94	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $6,50 \pm 0,03$ мг $S_x = 0,003$ $\varepsilon = 0,33$ % $RSD = 0,05$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $99,94 \pm 0,40$ %
	0,22045	9739,5		6,50	99,97	
	0,22100	9777,1		6,51	100,11	
	0,22015	9709,0		6,49	99,80	
	0,22025	9721,1		6,49	99,88	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 42 - Результаты количественного определения лизиноприла в модельных образцах таблеток 10 мг

Взято лизиноприла/ лизиноприла дигидрата, мг	Навеска порошка модельной смеси, г	Площадь пика лизиноприла*, МАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, МАУ*мин	Определено лизиноприла		
				мг	%	Метрологическая характеристика
7,0/ 7,6	0,21970	5291,9	0,05485/ 6783,1	7,01	100,17	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} =$ $7,03 \pm 0,05$ мг $S_x = 0,007$ $\varepsilon = 0,59$ % $RSD = 0,10$ % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} =$ $100,43 \pm 0,73$ %
	0,22085	5338,3		7,04	100,52	
	0,22090	5346,0		7,05	100,64	
	0,22005	5303,7		7,02	100,23	
	0,22000	5320,3		7,04	100,57	
10,0/ 10,9	0,22000	7550,8	0,05485/ 6783,1	9,99	99,91	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} =$ $9,94 \pm 0,12$ мг $S_x = 0,015$ $\varepsilon = 0,93$ % $RSD = 0,15$ % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} =$ $99,41 \pm 1,14$ %
	0,22065	7532,9		9,94	99,38	
	0,22025	7530,3		9,95	99,53	
	0,22100	7520,8		9,91	99,07	
	0,21985	7489,5		9,92	99,17	
13,0/ 14,2	0,21915	9774,8	0,05485/ 6783,1	12,98	99,88	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} =$ $12,96 \pm 0,07$ мг $S_x = 0,009$ $\varepsilon = 0,41$ % $RSD = 0,07$ % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} =$ $99,72 \pm 0,51$ %
	0,22070	9821,6		12,95	99,65	
	0,22130	9867,9		12,98	99,85	
	0,22015	9799,3		12,96	99,67	
	0,22010	9782,5		12,94	99,53	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 43 - Результаты количественного определения лизиноприла в модельных образцах таблеток 20 мг

Взято лизиноприла/ лизиноприла дигидрата, мг	Навеска порошка модельной смеси, г	Площадь пика лизиноприла*, МАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, МАУ*мин	Определено лизиноприла		
				мг	%	Метрологическая характеристика
14,0/ 15,2	0,22055	5145,7	0,05465/ 6511,2	14,10	100,71	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $14,09 \pm 0,10$ мг $S_x = 0,013$ $\varepsilon = 0,57$ % $RSD = 0,09$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $100,63 \pm 0,70$ %
	0,22020	5121,0		14,05	100,39	
	0,21960	5119,8		14,09	100,64	
	0,22045	5153,7		14,13	100,91	
	0,22005	5122,4		14,07	100,48	
20,0/ 21,8	0,22015	7226,1	0,05465/ 6411,2	20,15	100,73	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $20,10 \pm 0,23$ мг $S_x = 0,029$ $\varepsilon = 0,91$ % $RSD = 0,14$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $100,49 \pm 1,13$ %
	0,21980	7226,0		20,18	100,88	
	0,22040	7210,1		20,08	100,39	
	0,22100	7232,1		20,08	100,42	
	0,22210	7240,4		20,01	100,04	
26,0/ 29,2	0,22020	9438,4	0,05465/ 6411,2	25,90	99,63	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $25,91 \pm 0,21$ мг $S_x = 0,027$ $\varepsilon = 0,21$ % $RSD = 0,10$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $99,66 \pm 0,80$ %
	0,22060	9471,6		25,95	99,79	
	0,21935	9387,3		25,86	99,47	
	0,22090	9501,9		25,99	99,98	
	0,22055	9433,6		25,85	99,42	

* - среднее значение трех измерений

По разработанной методике проведено количественное определение лизиноприла в опытных образцах таблеток, результаты которого представлены в таблицах 44 - 46.

Таблица 44 - Результаты количественного определения опытных образцов таблеток лизиноприла 5 мг

Серия	Навеска порошка растертых таблеток, г	Площадь пика лизиноприла*, мАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, мАУ*мин	Определено лизиноприла, мг/табл.	Среднее значение, мг/табл., $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$
Эксперимент. 01012009	0,22005	7226,8	0,05415/ 6709,1	4,77	4,78 ± 0,08
	0,22065	7294,8		4,80	
	0,22000	7195,3		4,75	
	0,21915	7210,6		4,78	
	0,22070	7306,4		4,81	
Эксперимент. 02012009	0,22045	7441,9	0,05465/ 6722,2	4,94	4,93 ± 0,04
	0,22010	7439,5		4,95	
	0,21985	7388,3		4,92	
	0,22050	7429,9		4,93	
	0,22025	7403,8		4,92	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 45 - Результаты количественного определения опытных образцов таблеток лизиноприла 10 мг

Серия	Навеска порошка растертых таблеток, г	Площадь пика лизиноприла*, мАУ*мин	Навеска РСО, г/ площадь пика*, мАУ*мин	Определено лизиноприла, мг/табл.	Среднее значение, мг/табл., $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$
Эксперимент. 01012009	0,22035	7494,9	0,05465/ 6722,2	9,95	9,92 ± 0,23
	0,22050	7459,9		9,90	
	0,21965	7395,5		9,85	
	0,21995	7411,7		9,86	
	0,22030	7537,2		10,01	
Эксперимент. 02012009	0,22010	7594,5	0,0544/ 6747,9	10,01	9,99 ± 0,16
	0,22045	7622,1		10,03	
	0,21985	7542,8		9,96	
	0,22075	7632,4		10,03	
	0,21970	7520,5		9,93	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 46 - Результаты количественного определения опытных образцов таблеток лизиноприла 20 мг

Серия	Навеска порошка растертых таблеток, г	Площадь пика лизиноприла*, мАУ*мин	Навеска СО, г/площадь пика*, мАУ*мин	Определено лизиноприла, мг/табл.	Среднее значение, мг/табл., $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$
Эксперимент. 01012009	0,21955	7581,9	0,05490/ 6835,7	19,97	19,99 ± 0,47
	0,22085	7630,1		19,98	
	0,22015	7702,5		20,23	
	0,21895	7547,3		19,93	
	0,22005	7567,8		19,89	
Эксперимент. 02012009	0,22005	7601,7	0,05445/ 6785,7	19,96	19,96 ± 0,19
	0,22055	7633,4		20,00	
	0,22010	7631,9		20,03	
	0,21965	7579,2		19,94	
	0,22030	7584,5		19,89	

* - среднее значение трех измерений

4.2.7. Оценка прецизионности методики количественного определения лизиноприла в таблетках

Прецизионность методики количественного определения определяли по следующим показателям: повторяемость (сходимость) и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность [6, 92].

Для определения использовали модельную смесь таблеток лизиноприла 10 мг.

Растворы модельных смесей таблеток и СО лизиноприла готовили по методикам, описанным в разделе 4.2.2., и хроматографировали в условиях, описанных в разделе 4.2.1.

Количество лизиноприла в одной таблетке в граммах (X) рассчитывали по формуле (4).

Полученные данные приведены в табл. 47.

Таблица 47 – Результаты определения прецизионности в модельных смесях лизиноприла 10 мг

Взято, мг/табл.	Найдено, мг/табл.	Метрологические характеристики					
		\bar{X} , мг/табл.	Станд. отклон.	$\Delta\bar{X}$, мг/табл.	RSD, %	Крит. Стьюдента	Крит. Фишера
Первый инженер-химик							
10,0	10,16 9,87 10,06 9,92 9,95 9,97	9,99	0,105	0,28	1,05	0,272 (табл. 2,571)	1,14 (табл. 5,05)
Второй инженер-химик							
10,0	10,06 9,83 9,97 9,89 10,05 9,86	9,94	0,098	0,27	0,99	1,411 (табл. 2,571)	

Полученные метрологические характеристики показывают, что RSD результатов обоих аналитиков не превышает 2 %, рассчитанные критерий Стьюдента для каждого инженера-химика и критерий Фишера не превышают табличных значений. На основании того, что рассчитанный критерий Стьюдента меньше табличного значения, можно сказать об отсутствии систематической погрешности в полученных результатах.

Из полученных результатов следует, что методика ВЭЖХ может быть рекомендована для количественного определения лизиноприла [12]. Данный способ включен в проект ФСП. Условия хроматографирования использованы также при разработке разделов ФСП тест «Растворение» и «Однородность дозирования».

Кроме того, для испытания подлинности лизиноприла в соответствующий раздел ФСП включено определение соответствия абсолютных времен удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора и пика на хроматограмме раствора СО лизиноприла, приготовленных для количественного определения.

4.2.8. Определение предела обнаружения лизиноприла дикетопиперазина

Предел обнаружения лизиноприла дикетопиперазина устанавливали по соотношению сигнал/шум.

Определение соотношения сигнал/шум проводили путем сравнения измеренной высоты пика лизиноприла дикетопиперазина с известной концентрацией с максимальной высотой колебаний базовой линии, полученной при анализе раствора модельной смеси «плацебо». По этим данным установили минимальную концентрацию, при которой можно однозначно определить содержание лизиноприла дикетопиперазина. Обычно приемлемым для определения предела обнаружения считается соотношение сигнал/шум не менее 3.

Из рис. 19 и 21 видно, что максимальная высота колебаний базовой линии на хроматограмме раствора модельной смеси «плацебо» составила 0,43 mAU, а высота пика лизиноприла дикетопиперазина с концентрацией 2,4 мкг/мл на хроматограмме раствора ППХС – 4,20 mAU.

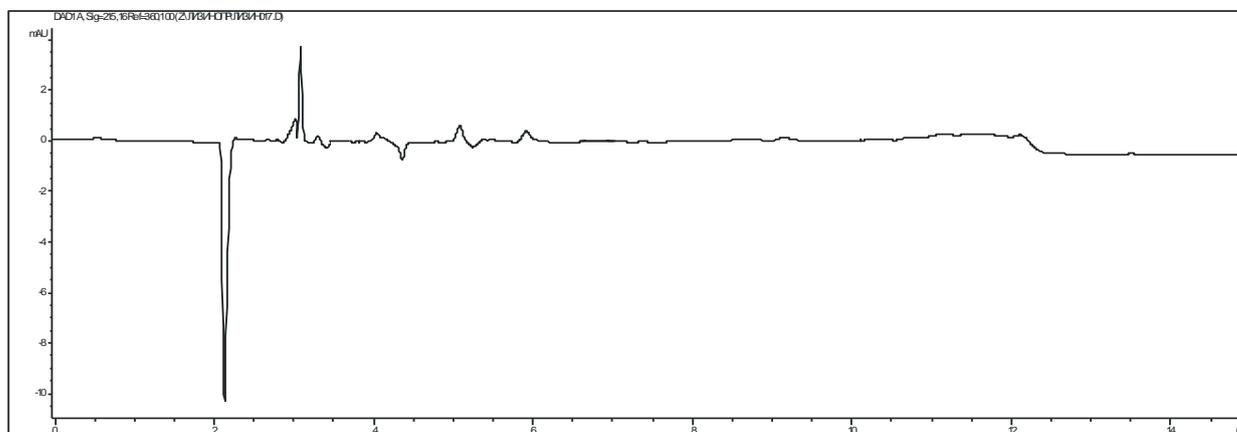


Рис.21. Хроматограмма раствора модельной смеси «плацебо»

Таким образом, предел обнаружения составляет 0,246 мкг/мл, что соответствует 0,11 % от концентрации лизиноприла в испытуемом растворе.

4.2.9. Определение посторонних примесей в таблетках лизиноприла

Поскольку таблетки лизиноприла различных дозировок отличаются только средней массой при одинаковом соотношении действующих и вспомогательных веществ, содержание посторонних примесей определяли на таблетках лизиноприла 20 мг.

Содержание примесей в таблетках лизиноприла определяли методом нормализации площадей в испытуемом растворе таблеток для количественного определения и рассчитывали по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \times 100}{\sum S_i}, \quad (5)$$

где S_i – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
 $\sum S_i$ – сумма площадей пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Данные по содержанию посторонних примесей в таблетках лизиноприла перед упаковкой и закладкой на естественное хранение представлены в табл. 48.

Результаты анализа пяти экспериментальных серий таблеток лизиноприла 20 мг показали, что содержание лизиноприла дикетопиперазина составило от 0,030 % до 0,034 %; содержание любой неидентифицируемой примеси - от 0,011 % до 0,015 %; содержание суммы примесей - от 0,041 % до 0,047 %.

Таблица 48 – Содержание посторонних примесей в таблетках лизиноприла 20 мг перед закладкой на хранение

Серия	Лизиноприла дикетопиперазин, %	Неидентифицируемая примесь, %	Сумма примесей, %
Эксперим. 01012009	0,032±0,001	0,014±0,004	0,046±0,003
Эксперим. 02012009	0,030±0,004	0,015±0,004	0,045±0,004
Эксперим. 03012009	0,031±0,002	0,011±0,007	0,041±0,005
Эксперим. 04012009	0,034±0,004	0,013±0,002	0,047±0,002
Эксперим. 05012009	0,031±0,003	0,014±0,006	0,045±0,004

4.3. Изучение стабильности таблеток лизиноприла

Для изучения стабильности таблетки лизиноприла были упакованы в следующие виды упаковки:

- контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной;
- банки полимерные с натягиваемыми крышками.

Исследуемые таблетки хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С в течение 3 лет.

В табл. 49 на примере таблеток лизиноприла 20 мг серии Экспериментальная 01012009, упакованных в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, представлены данные стабильности в условиях естественного хранения по показателям: подлинность, посторонние примеси и количественное определение.

Результаты анализа таблеток лизиноприла при определении стабильности в естественных условиях показали, что происходит уменьшение количественного содержания вещества и растворения таблеток, а также увеличение содержания посторонних примесей, которые не выходят за пределы, заложенные в проекте ФСП. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что таблетки стабильны в течение трех лет (Приложение, табл. 69 - 74).

В процессе естественного хранения таблеток (3 года) увеличение содержания примесей для пяти серий таблеток лизиноприла в различных видах упаковки составило:

- лизиноприла дикетопиперазина от 0,03 % до 0,87 %;
- содержание любой другой неидентифицируемой примеси от 0,01% до 0,38 %;
- суммарное содержание примесей от 0,05 % до 1,25 %.

Таблица 49 – Результаты анализа таблеток лизиноприла 20 мг (серия Экспериментальная 01012009) в условиях естественного хранения

Срок хранения, годы	Подлинность	Посторонние примеси			Количественное определение, мг/табл.
		Лизиноприла дикетопиперазина, %	Единичной неидентифицируемой, %	Сумма примесей, %	
0	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,032± 0,001	0,014± 0,004	0,046± 0,003	19,6±0,8
0,5	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,116± 0,043	0,066± 0,023	0,182± 0,044	19,3±0,7
1	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,229± 0,061	0,125± 0,042	0,354± 0,039	19,7±0,3
1,5	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,368± 0,048	0,169± 0,026	0,537± 0,048	20,0±0,6
2	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,441± 0,029	0,235± 0,038	0,676± 0,029	19,9±0,7
2,5	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,563± 0,052	0,289± 0,051	0,852± 0,057	19,8±0,7
3	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,691± 0,0083	0,362± 0,040	1,053± 0,076	19,6±0,4

На основании полученных результатов и норм для субстанции лизиноприла согласно Европейской Фармакопее, в проект ФСП нами были заложены следующие нормы определения примесей:

- лизиноприла дикетопиперазина – не более 1,5 %;
- любой другой неидентифицируемой примеси – не более 0,5 %;
- суммарное содержание примесей – не более 2,0 %.

Выводы по главе 4

1. Установлено, что УФ-спектры лизиноприла содержат один или два максимума поглощения, лежащие в интервале 192 – 217 нм. В растворе 0,1 М натрия гидроксида наблюдается батохромный сдвиг поглощения на 10 нм по сравнению с раствором соединения в 0,1 М хлористоводородной кислоте. Растворы вспомогательных веществ таблеток лизиноприла поглощают свет в той же области; отделение их от лизиноприла не возможно. Спектрофотометрический метод не может быть использован для анализа лизиноприла в таблетках.

2. Доказана возможность использования метода ВЭЖХ для количественного определения лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина в таблетках лизиноприла. Лизиноприл имеет полярный характер, практически не удерживается на неполярном сорбенте. Для получения приемлемого времени удерживания и разделения необходимо использовать ион-парную хроматографию.

3. Установлено, что оптимальным с точки зрения времени удерживания, симметрии пиков и эффективности хроматографической колонки являются условия: АЦН – фосфатный буферный раствор рН 7,0 с добавлением ТБАГС (15 : 85). На УФ-спектре лизиноприла наблюдается широкий максимум поглощения при длине волны 210 нм, которая была выбрана в качестве аналитической.

4. Определение специфичности методики показало, что пики лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы хорошо отделены от системных пиков и пиков вспомогательных веществ. Времена удерживания лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина составляют $5,60 \pm 0,05$ и $9,33 \pm 0,05$ соответственно; коэффициент разделения пиков - 13,79.

5. Аналитическая область методики находится в пределах от 54,4 до 435,2 мкг/мл лизиноприла. Уравнение калибровочного графика $Y = 30,85 \times C + 5,82$, коэффициент корреляции равен 0,9999. Предел количественного определения лизиноприла - 10,15 мкг/мл.

6. Оценка правильности методики количественного определения лизиноприла, проведённая на модельных смесях, содержащих лизиноприл в количест-

вах 70%, 100% и 130% от содержания в таблетке, показала, что RSD не превышает 0,15%; значения открываемости (R) методики не выходят за пределы, рекомендованные для методики количественного определения ($100 \pm 2,0$) %.

7. Оценка повторяемости и промежуточной прецизионности методики количественного определения, проведенная на модельной смеси таблеток лизиноприла 10 мг показала, что значения RSD не превышают 2,0 %, рассчитанные критерии Стьюдента и критерий Фишера меньше табличного значения. Поэтому результаты, полученные данным методом, не отягощены систематической ошибкой.

8. Предел обнаружения лизиноприла дикетопиперазина, определённый по соотношению сигнал/шум, составляет 0,246 мкг/мл, что соответствует 0,11% от концентрации лизиноприла в испытуемом растворе.

9. Разработаны методики анализа таблеток лизиноприла 5 мг, 10 мг и 20 мг методом ВЭЖХ по показателям «Подлинность», «тест «Растворение», «Однородность дозирования», «Посторонние примеси» и «Количественное определение», которые включены в проект ФСП ЗАО «Медисорб».

10. Срок годности таблеток лизиноприла 5 мг, 10 мг и 20 мг, установленный в условиях естественного хранения при температуре (25 ± 2) °С, составляет 3 года.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК ДЕ-КРИЗ[®] 5 МГ + 10 МГ И 10 МГ + 20 МГ

5.1. Разработка методики количественного определения амлодипина и лизиноприла спектрофотометрическим методом

Для исследования возможности использования метода спектрофотометрии для количественного определения амлодипина и лизиноприла в УФ-области были приготовлены и профильтрованы растворы стандартных образцов амлодипина и лизиноприла с концентрацией 10 мкг/мл и 20 мкг/мл соответственно, испытуемый раствор таблеток Де-Криз[®], содержащий 10 мкг/мл амлодипина и 20 мкг/мл лизиноприла, и раствор модельной смеси «плацебо», содержащий вспомогательные вещества в количестве, равном их концентрации в испытуемом растворе.

В качестве растворителя использовали метанол.

УФ-спектры снимали в интервале длин волн от 190 до 395 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения использовали метанол. Результаты представлены на рис. 22 и 23.

УФ-спектр раствора СО амлодипина имеет две интенсивные полосы поглощения (максимумы поглощения при 212 нм и 237 нм) и широкую полосу поглощения малой интенсивности (максимум поглощения при 360 нм). На УФ-спектре раствора СО лизиноприла присутствует один максимум поглощения при 209 нм. Раствор модельной смеси «плацебо» также обладает поглощением в области 190-220 нм, оптическая плотность составляет 0,1.

УФ-спектр испытуемого раствора таблеток имеет максимум поглощения при 209 нм (лизиноприл, амлодипин и вспомогательные вещества); широкую полосу поглощения амлодипина при длине волны 360 нм и плечо при 230 – 240 нм (амлодипин и лизиноприл).

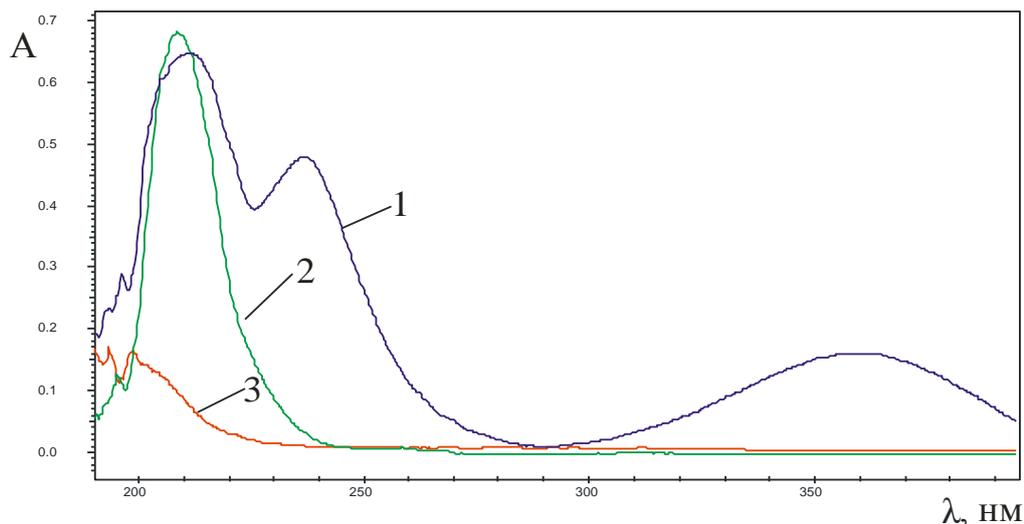


Рис. 22. УФ-спектры растворов СО амлодипина, СО лизиноприла и модельной смеси «плацебо»

- 1 – раствор СО амлодипина (0,01 мг/мл);
- 2 - раствор СО лизиноприла (0,02 мг/мл);
- 3 – раствор модельной смеси «плацебо» (0,4 мг/мл)

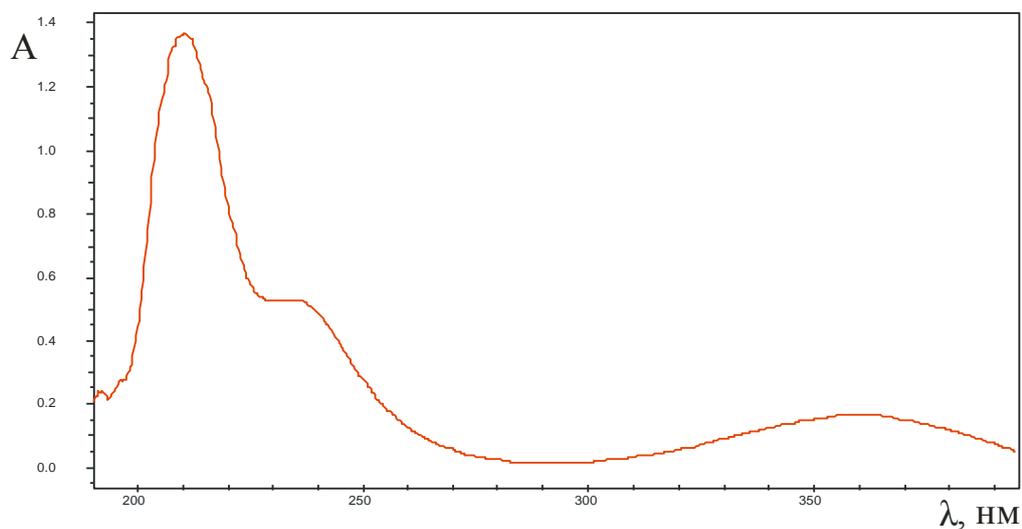


Рис. 23. УФ-спектр испытуемого раствора таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг

В связи с тем, что вспомогательные вещества мешают определению амлодипина и лизиноприла в таблетках спектрофотометрическим методом, а отделение их не представляется возможным, мы выбрали для анализа метод ВЭЖХ.

5.2. Разработка методики количественного определения амлодипина и лизиноприла методом ВЭЖХ

5.2.1. Выбор условий хроматографирования для совместного количественного определения амлодипина и лизиноприла

В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка из нержавеющей стали длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная обращено-фазовым сорбентом Zorbax Eclipse XDB-C₈ с диаметром частиц 5 мкм.

Использование изократического элюирования не привело к разделению амлодипина и лизиноприла при их совместном присутствии. Поэтому для дальнейших исследований применили различные варианты градиентного элюирования, представленные в табл. 50.

Таблица 50 - Варианты соотношения компонентов подвижной фазы при градиентном элюировании

№	Время, мин	Компоненты подвижной фазы, %			
		Вода	Метанол	АЦН	0,15 М р-р ТЭА рН 3,5
1	2	3	4	5	6
1	0	80	10	0	10
	16	0	10	80	10
	19	80	10	0	10
2	0	80	10	0	10
	8,4	54,4	10	25,6	10
	14	0	10	80	10
	16,5	80	10	0	10
3	0	60	20	0	20
	8,4	34,4	20	25,6	20
	14	0	20	60	20
	16,5	60	20	0	20
4	0	80	10	0	10
	8,4	65	10	15	10
	12	20	10	60	10
	14,5	80	10	0	10

Продолжение таблицы 50

1	2	3	4	5	6
5	0	-	25	0	75
	8	-	10	25	65
	12	-	10	50	40
	15	-	25	0	75
6	0	-	25	0	75
	8	-	5	20	75
	12	-	5	50	45
	15	-	25	0	75
7	0	-	10	0	90
	8	-	10	25	65
	12	-	10	50	40
	15	-	10	0	90
8	0	-	10	0	90
	8	-	10	15	75
	11	-	10	50	40
	15	-	10	0	90
9	0	-	10	0	90
	8	-	10	10	80
	11	-	10	50	40
	15	-	10	0	90

Установлено, что оптимальными с точки зрения времени удерживания, симметрии пиков, эффективности хроматографической колонки, а также эффективности разделения действующих веществ являются условия варианта 4. Время удерживания лизиноприла в данных условиях составило 3,9 мин, амлодипина – 11,9 мин.

Оптимальной температурой термостата колонок была выбрана температура 50 °С. При температуре термостата колонок 45 °С и ниже происходит размывание и ухудшение симметрии пиков, а при температуре термостата колонок выше 55 °С может происходить изменение состава подвижной фазы и деструкция сорбента с последующим выходом колонки из строя.

При выборе оптимальной скорости потока подвижной фазы руководствовались следующими показателями хроматографической системы: симметрия пика, эффективность хроматографической колонки (число теоретических тарелок).

лок) и коэффициент разделения пиков. При наиболее часто используемой скорости потока 1 мл/мин на полученных хроматограммах наблюдалось сильное размыванием пиков и не высокий коэффициент симметрии пика, что ведет к низкой эффективности хроматографической колонки и резкому уменьшению коэффициента разделения пиков. Поэтому в дальнейших исследованиях использовали оптимальную скорость потока подвижной фазы, равную 1,5 мл/мин, т.к. дальнейшее увеличение скорости потока подвижной фазы может привести к резкому увеличению давления в колонке в связи с использованием метанола в подвижной фазе.

Для выбора длины волны детектирования были проанализированы УФ-спектры амлодипина и лизиноприла, снятые в процессе хроматографирования раствора СО амлодипина и лизиноприла в интервале 190 – 360 нм (рис. 24 и 25).

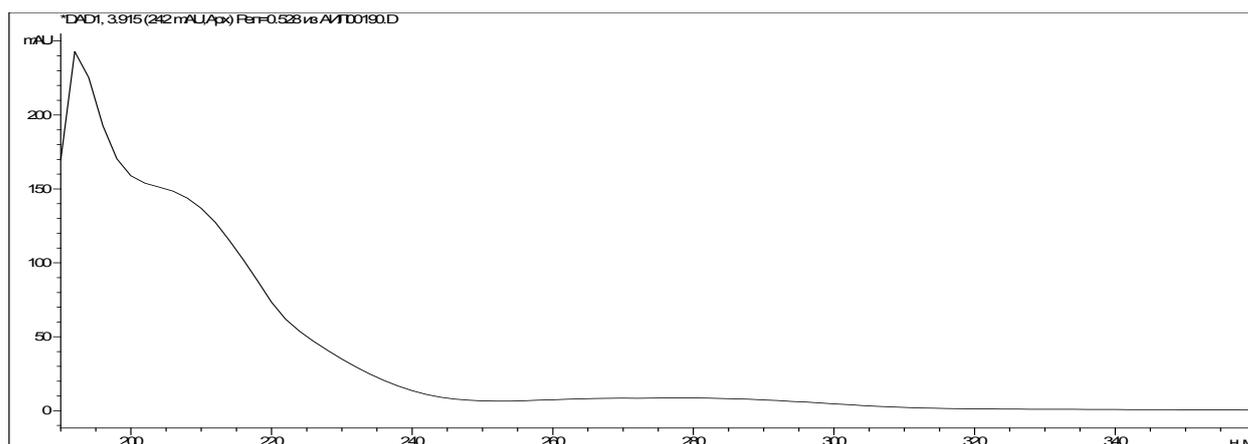


Рис. 24. УФ-спектр лизиноприла раствора СО амлодипина и лизиноприла

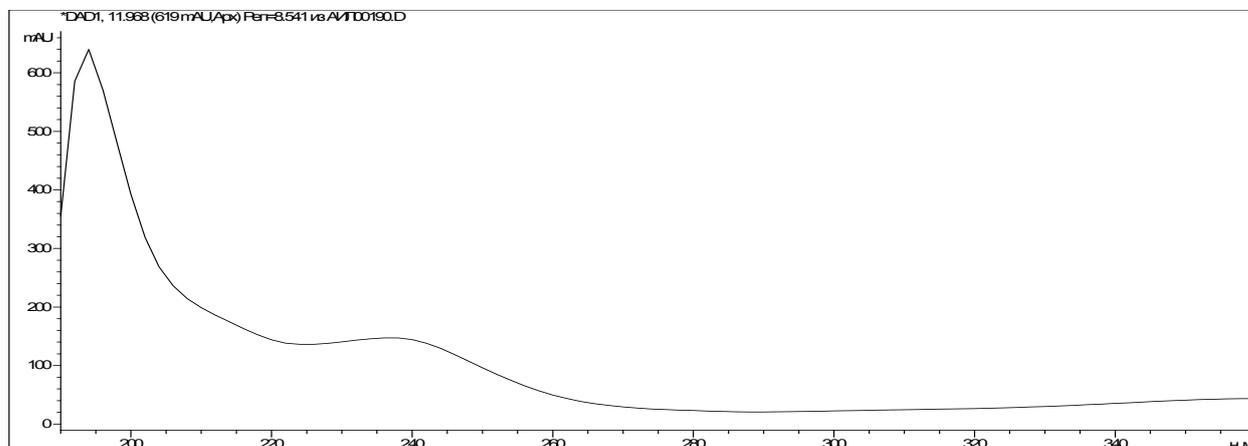


Рис. 25. УФ-спектр амлодипина раствора СО амлодипина и лизиноприла

На УФ-спектрах наблюдаются максимумы поглощения при длинах волн: амлодипин - 197 и 235 нм; лизиноприл - 194 нм и плечо в интервале 200 - 210 нм. Для дальнейших исследований была использована длина волны 210 нм, которая оптимально подходит для обоих веществ, повышая чувствительность метода.

В результате проведенных исследований по разработке методики определения количественного содержания амлодипина и лизиноприла были выбраны следующие условия хроматографирования:

- хроматографическая колонка из нержавеющей стали длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная обращенно-фазовым сорбентом Zorbax Eclipse XDB-C₈ с диаметром частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: вода для хроматографии - метанол для жидкостной хроматографии - ацетонитрил для хроматографии - 0,15 М раствор ТЭА рН 3,5 в режиме линейного градиента от соотношения 80 : 10 : 0: 10 до достижения соотношения 20 : 10 : 60 : 10 по следующей программе:

Время, мин	Содержание воды, %	Содержание метанола, %	Содержание АЦН, %	Содержание 0,15 М раствора ТЭА, %
0	80	10	0	10
8,4	65	10	15	10
12	20	10	60	10
14,5	80	10	0	10

- скорость потока – 1,5 мл/мин;
- температура термостата колонок – 50 °С;
- длина волны детектирования – 210 нм;
- объем вводимой пробы – 20 мкл.

5.2.2. Определение специфичности методики

Для определения специфичности методики были приготовлены следующие растворы:

Раствор СО амлодипина и лизиноприла. 0,016 г СО амлодипина бесилата и 0,024 г СО лизиноприла дигидрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл смеси ацетонитрил для хроматографии - вода для хроматографии в соотношении 65 : 35, перемешивали на перемешивающем устройстве в течение 30 мин, доводили объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивали.

2,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объём раствора смесью метанол для жидкостной хроматографии - вода для хроматографии в соотношении 10 : 90 до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор модельной смеси «плацебо». 0,41 г модельной смеси «плацебо» помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл смеси ацетонитрил для хроматографии - вода для хроматографии в соотношении 65 : 35, и далее поступали, как указано в предыдущей методике.

Испытуемый раствор таблеток. 0,45 г порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл смеси ацетонитрил для хроматографии - вода для хроматографии в соотношении 65 : 35, и далее поступали, как указано в методике приготовления раствора СО амлодипина и лизиноприла.

Приготовленные растворы хроматографировали в выбранных условиях (раздел 5.2.1).

Из полученных данных видно, что пики амлодипина и лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора хорошо отделены от системных пиков (смесь метанол для жидкостной хроматографии - вода для хроматографии в соотношении 10 : 90) и пиков вспомогательных веществ (рис. 26 – 29). Время удерживания основных пиков амлодипина и лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора соответствуют временам удерживания пиков амлодипи-

на и лизиноприла на хроматограмме раствора СО амлодипина и лизиноприла (табл. 51).

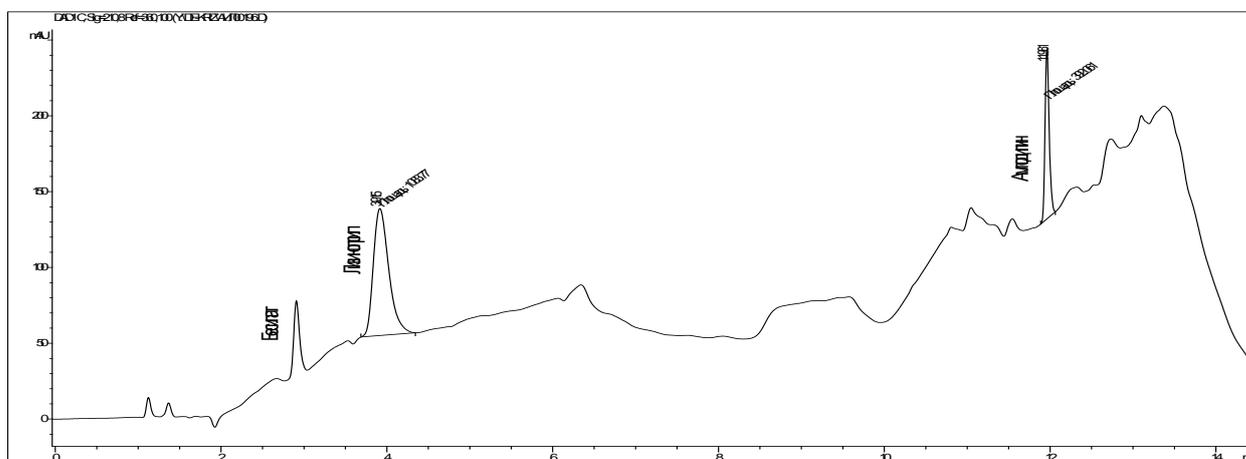


Рис. 26. Хроматограмма раствора СО амлодипина и лизиноприла

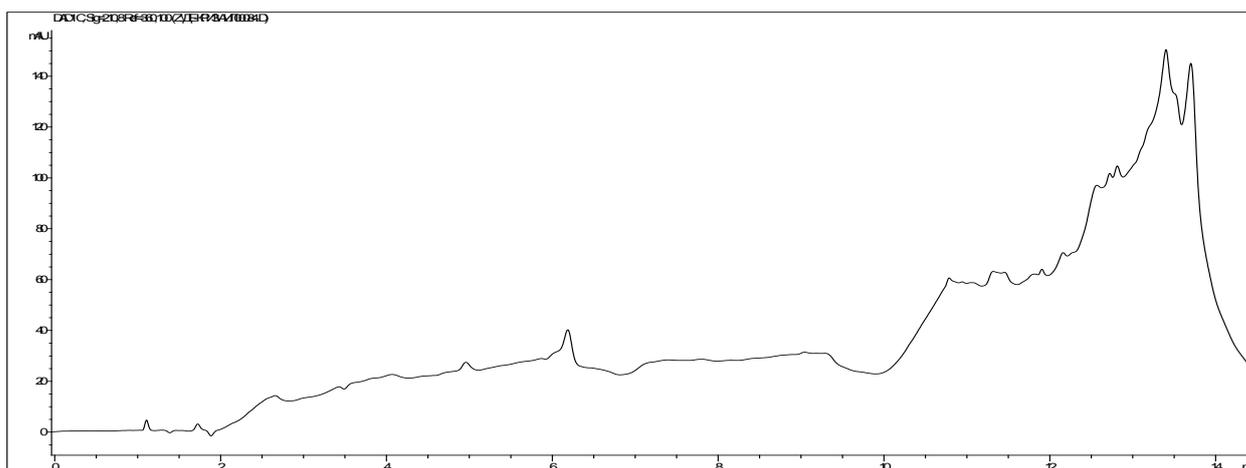


Рис. 27. Хроматограмма испытуемого раствора модельной смеси «плацебо»

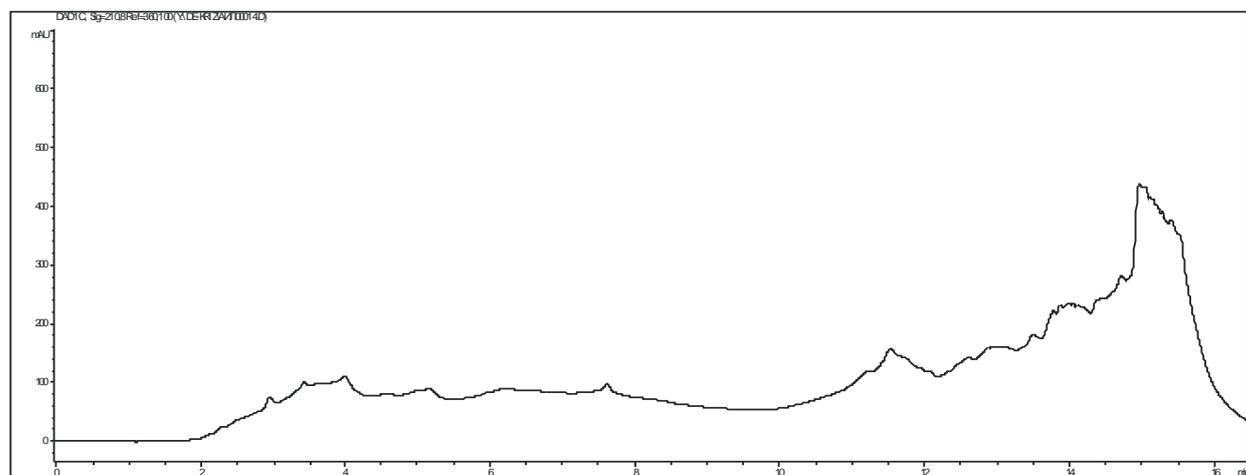


Рис. 28. Хроматограмма смеси метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии (10 : 90)

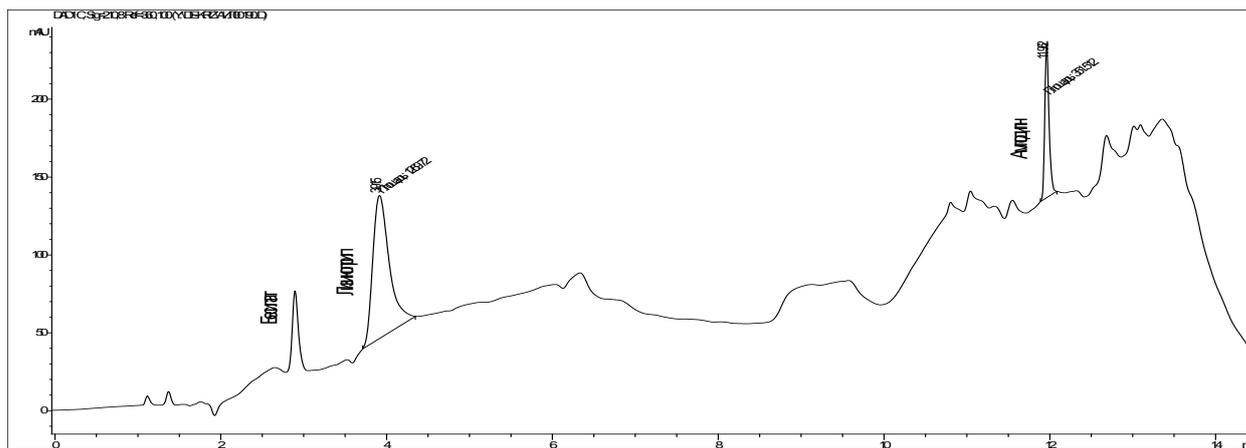


Рис. 29. Хроматограмма испытуемого раствора таблеток Де-Криз®

Таблица 51 - Времена удерживания пиков амлодипина и лизиноприла

Образец	Время удерживания, мин	
	Амлодипин	Лизиноприл
Раствор СО амлодипина и лизиноприла	11,95	3,92
Испытуемый раствор таблеток	11,94	3,92

5.2.3. Проверка пригодности хроматографической системы

Оценку проверки пригодности хроматографической системы проводили по раствору СО амлодипина и лизиноприла по следующим показателям: коэффициент симметрии пика, эффективность хроматографической колонки (число теоретических тарелок) и относительное стандартное отклонение площади пика.

Значения, полученные при проверке пригодности хроматографической системы, представлены в табл. 52.

На основании значений, полученных для ППХС и представленных в таблице, в проект ФСП были заложены следующие критерии приемлемости ППХС:

Таблица 52 - Параметры проверки пригодности хроматографической системы

Параметр	Амлодипин	Лизиноприл
Коэффициент симметрии пика	0,86 – 0,94	0,83 – 0,88
Эффективность хроматографической колонки, т.т.	288 635 – 297 078	2042 – 2128
Относительное стандартное отклонение, %	1,03	0,68
Коэффициент разделения пиков	34,97	

- количество теоретических тарелок для пика амлодипина и пика лизиноприла, рассчитанное по хроматограмме раствора СО амлодипина и лизиноприла должно быть не менее 1500;

- коэффициент симметрии пика амлодипина и пика лизиноприла, рассчитанный по хроматограмме раствора СО амлодипина и лизиноприла, должен быть от 0,6 до 1,4;

- относительное стандартное отклонение площадей пика амлодипина и пика лизиноприла, рассчитанное по пяти последовательным хроматограммам раствора СО амлодипина и лизиноприла не должно превышать 2,0 %.

5.2.4. Определение аналитической области и линейности методики

Указанные параметры устанавливали на основании анализа растворов СО амлодипина и лизиноприла. Готовили растворы СО с концентрациями (4,75 – 38,00) мкг/мл для амлодипина и (9 – 72) мкг/мл для лизиноприла, что соответствует (25 – 200) % от концентрации амлодипина и лизиноприла в растворе СО (18 мкг/мл для амлодипина и 35 мкг/мл для лизиноприла). Каждый из этих растворов хроматографировали по 2 раза (табл. 53). На основании полученных результатов построен график зависимости площади пиков от концентрации (рис. 30).

Как видно из графика, в интервале исследуемых концентраций площади пиков амлодипина и лизиноприла находятся в линейной зависимости от концентраций этих растворов. Эти зависимости были описаны линейными уравнениями с помощью метода наименьших квадратов.

Таблица 53 - Зависимость площадей пиков амлодипина и лизиноприла от концентрации растворов

Амлодипин			Лизиноприл		
Концентрация, мкг/мл	Площадь пика, мAU*мин	Среднее значение площади пика, мAU*мин	Концентрация, мкг/мл	Площади пиков, мAU*мин	Среднее значение площади пика, мAU*мин
4,75	36,9 36,9	36,9	9,00	339,9 391,1	365,5
9,50	219,0 218,4	218,7	18,00	604,5 645,8	625,2
14,25	333,8 330,3	332,1	27,00	785,8 877,7	831,8
19,00	403,1 396,3	399,7	36,00	1240,1 1190,7	1215,4
28,50	789,8 800,8	795,3	54,00	1650,1 1741,6	1695,9
38,00	1078,1 1074,1	1076,1	72,00	2164,9 2234,8	2199,9

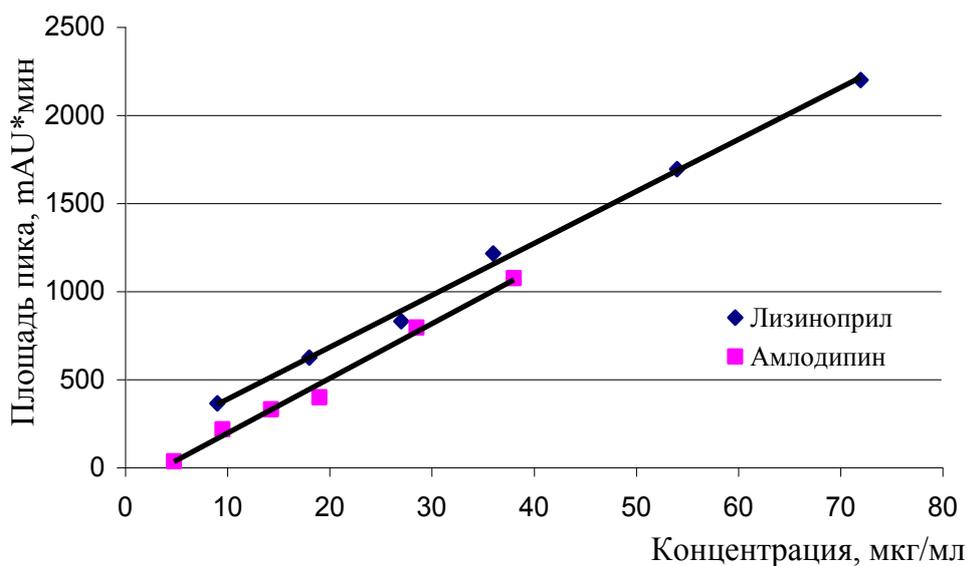


Рис. 30. График зависимости площадей пиков амлодипина и лизиноприла от концентраций растворов

Полученные уравнения с высоким уровнем достоверности и адекватности описывают экспериментальные данные:

- для амлодипина $S = 31,034 \times C - 113,55$; коэффициент корреляции равен 0,995;
- для лизиноприла $S = 29,462 \times C + 95,23$; коэффициент корреляции равен 0,998 [38].

5.2.5. Предел количественного определения методики

Предел количественного определения устанавливали расчетным методом [92, 150]. Для этого были получены хроматограммы 7 растворов амлодипина и лизиноприла с концентрациями 17,45 и 35,40 мкг/мл соответственно (площади пиков представлены в табл. 54).

Предел количественного определения, рассчитанный по формуле (3) для амлодипина составил 0,18 мкг/мл, а для лизиноприла – 1,77 мкг/мл.

Таблица 54 - Площади пиков растворов амлодипина и лизиноприла с концентрацией 17,45 мкг/мл и 35,40 мкг/мл соответственно

№ раствора	Амлодипин		Лизиноприл	
	Площадь пика, мАУ*мин	Стандартное отклонение площади пика	Площадь пика, мАУ*мин	Стандартное отклонение площади пика
1	421,3	2,07	1156,8	16,87
2	420,2		1194,5	
3	419,8		1179,5	
4	422,4		1151,1	
5	425,2		1166,3	
6	424,6		1176,4	
7	422,8		1193,3	
среднее	422,3	-	1174,0	-

5.2.6. Оценка правильности методики количественного определения амлодипина и лизиноприла в таблетках Де-Криз[®]

Оценку правильности методики проводили на модельных смесях, содержащих амлодипин и лизиноприл в количествах 70 %, 100 % и 130 % от содержания в таблетке [6, 88]. Подбор состава модельных смесей показан на примере таблеток Де-Криз[®] 10 мг + 20 мг (табл. 55).

Таблица 55 - Состав модельных смесей таблеток Де-Криз[®] 10 мг + 20 мг

Модельная смесь	Амлодипина бесилата (в пересчете на амлодипин), мг	Лизиноприла дигидрата (в пересчете на лизиноприл), мг	% от заяв- ленного	Вспомогательных веществ, мг
№ 1	9,80 (7,0)	15,25 (14,0)	70,0	374,95
№ 2	14,00 (10,0)	21,78 (20,0)	100,0	364,22
№ 3	18,20 (13,0)	28,31 (26,0)	130,0	353,49

Растворы модельных смесей таблеток и СО амлодипина и лизиноприла готовили по методикам, описанным в разделе 5.2.2. и хроматографировали в условиях, описанных в разделе 5.2.1. Регистровали не менее 3 хроматограмм. Количество амлодипина и лизиноприла в одной таблетке в миллиграммах (X) рассчитывали по формулам:

$$X_{\text{амл}} = \frac{S_1 \times a_0 \times 50 \times 25 \times 2,0 \times 0,720 \times b \times P \times 1000}{S_0 \times a_1 \times 2,0 \times 50 \times 25 \times 100} = \frac{S_1 \times a_0 \times b \times P \times 7,20}{S_0 \times a_1}, \quad (6)$$

$$X_{\text{лиз}} = \frac{S_1 \times a_0 \times 50 \times 25 \times 2,0 \times 0,918 \times b \times P \times 1000}{S_0 \times a_1 \times 2,0 \times 50 \times 25 \times 100} = \frac{S_1 \times a_0 \times b \times P \times 9,18}{S_0 \times a_1}, \quad (7)$$

где S_1 – площадь пика амлодипина или лизиноприла на хроматограмме испытуемого раствора в мАУ*мин;

S_0 – площадь пика амлодипина или лизиноприла на хроматограмме раствора СО амлодипина и лизиноприла в мАУ*мин;

a_0 – навеска СО амлодипина бесилата или лизиноприла дигидрата в граммах;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток в граммах;

b – средняя масса таблетки в граммах;

P – содержание основного вещества в СО амлодипина бесилата или лизиноприла дигидрата в процентах;

0,720 – коэффициент пересчёта амлодипина бесилата на амлодипин;

0,918 – коэффициент пересчёта лизиноприла дигидрата на лизиноприл.

Содержание амлодипина и лизиноприла рассчитывали методом внешнего стандарта.

Полученные данные приведены в табл. 56 - 59.

Полученные метрологические характеристики правильности методики показали, что RSD и значения открываемости ($\bar{R} \pm \Delta\bar{R}$) не выходят за пределы, рекомендованные для методики количественного определения - не более 2,0 %, и (100 ± 2) % соответственно.

На основании полученных данных было проведено количественное определение амлодипина и лизиноприла в опытных образцах таблеток методом внешнего стандарта, результаты которого представлены в табл. 60 и 61.

Таблица 56 - Результаты количественного определения амлодипина в модельных смесях таблеток Де-Криз® 5 мг + 10 мг

Взято амлодипина/ амлодипина бесилата, мг	Навеска порошка модельной смеси, г	Площадь пика амлодипина*, МАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, МАУ*мин	Определено амлодипина		
				мг	%	Метрологическая характеристика
3,5/ 4,9	0,44905	329,1	0,01625/ 488,3	3,51	100,34	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 3,52 \pm 0,04$ мг $S_x = 0,006$ $\varepsilon = 1,00$ % $RSD = 0,36$ % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} = 100,71 \pm 1,25$ %
	0,45005	330,5		3,52	100,55	
	0,45165	331,4		3,52	100,46	
	0,45075	333,1		3,54	101,18	
	0,44995	331,9		3,53	101,00	
5,0/ 7,0	0,44710	466,4	0,01625/ 488,3	5,00	99,98	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 5,01 \pm 0,04$ мг $S_x = 0,005$ $\varepsilon = 0,66$ % $RSD = 0,24$ % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} = 100,16 \pm 0,82$ %
	0,45235	472,1		5,00	100,03	
	0,44985	472,0		5,03	100,56	
	0,45395	473,5		5,01	100,19	
	0,45110	470,9		5,00	101,05	
6,5/ 9,1	0,44845	615,5	0,01625/ 488,3	6,58	101,19	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 6,62 \pm 0,08$ мг $S_x = 0,011$ $\varepsilon = 1,00$ % $RSD = 0,17$ % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} = 101,84 \pm 1,28$ %
	0,44915	622,2		6,64	102,13	
	0,44895	620,9		6,63	101,96	
	0,45065	623,1		6,63	101,94	
	0,44895	620,9		6,63	101,96	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 57 - Результаты количественного определения лизиноприла в модельных смесях таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг

Взято лизиноприла/ лизиноприла дигидрата, мг	Навеска порошка модельной смеси, г	Площадь пика лизиноприла*, МАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, МАУ*мин	Определено лизиноприла		
				мг	%	Метрологическая характеристика
7,0/ 7,6	0,44905	847,7	0,02400/ 1187,2	7,01	100,09	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $6,99 \pm 0,04$ мг $S_x = 0,005$ $\varepsilon = 0,46$ % $RSD = 0,07$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $99,85 \pm 0,57$ %
	0,45005	846,6		6,98	99,74	
	0,45165	849,9		6,98	99,78	
	0,45075	847,5		6,98	99,69	
	0,44995	848,1		7,00	99,94	
10,0/ 10,9	0,44710	1206,4	0,02400/ 1187,2	10,01	100,15	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $9,99 \pm 0,11$ мг $S_x = 0,014$ $\varepsilon = 0,88$ % $RSD = 0,14$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $99,86 \pm 1,08$ %
	0,45235	1210,8		9,93	99,35	
	0,44985	1212,4		10,00	100,00	
	0,45395	1220,5		9,98	99,79	
	0,45110	1215,2		10,00	100,00	
13,0/ 14,2	0,44845	1565,3	0,02400/ 1187,2	12,96	99,66	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $12,95 \pm 0,08$ мг $S_x = 0,011$ $\varepsilon = 0,52$ % $RSD = 0,08$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $99,61 \pm 0,64$ %
	0,44915	1562,9		12,92	99,35	
	0,44895	1568,6		12,97	99,75	
	0,45065	1570,4		12,93	99,49	
	0,44895	1569,1		12,97	99,79	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 58 - Результаты количественного определения амлодипина в модельных смесях таблеток Де-Криз® 10 мг + 20 мг

Взято амлодипина/ амлодипина бесилата, мг	Навеска порошка модельной смеси, г	Площадь пика амлодипина*, МАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, МАУ*мин	Определено амлодипина		
				мг	%	Метрологическая характеристика
7,0/ 9,8	0,45070	296,9	0,01595/ 430,3	7,03	100,46	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 7,04 \pm 0,10$ мг $S_x = 0,013$ $\varepsilon = 1,15$ % RSD = 0,41 % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} = 100,58 \pm 1,43$ %
	0,45025	296,2		7,02	100,33	
	0,45035	297,4		7,05	100,71	
	0,45020	295,7		7,01	100,17	
	0,45045	299,0		7,09	101,23	
10,0/ 14,0	0,45025	425,5	0,01595/ 430,3	10,09	100,89	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 10,09 \pm 0,19$ мг $S_x = 0,024$ $\varepsilon = 1,47$ % RSD = 0,24 % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} = 100,91 \pm 1,85$ %
	0,45040	428,1		10,15	101,47	
	0,45005	421,7		10,00	100,03	
	0,45035	426,3		10,11	101,05	
	0,45060	426,6		10,11	101,09	
13,0/ 18,2	0,44990	553,5	0,01595/ 430,3	13,13	101,03	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 13,10 \pm 0,14$ мг $S_x = 0,018$ $\varepsilon = 0,86$ % RSD = 0,14 % $\bar{R} \pm \Delta \bar{R} = 100,77 \pm 1,07$ %
	0,44905	550,7		13,09	100,71	
	0,44935	551,6		13,10	100,80	
	0,44885	548,1		13,04	100,28	
	0,45015	553,9		13,14	101,04	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 59 - Результаты количественного определения лизиноприла в модельных смесях таблеток Де-Криз® 10 мг + 20 мг

Взято лизиноприла/ лизиноприла дигидрата, мг	Навеска порошка модельной смеси, г	Площадь пика лизиноприла*, МАУ*мин	Навеска СО, г/ площадь пика*, МАУ*мин	Определено лизиноприла		
				мг	%	Метрологическая характеристика
14,0/ 15,3	0,45070	825,8	0,02460/ 1168,6	14,16	101,17	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $14,10 \pm 0,14$ мг $S_x = 0,018$ $\varepsilon = 0,79$ % $RSD = 0,13$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $100,69 \pm 0,99$ %
	0,45025	819,9		14,07	100,52	
	0,45035	820,6		14,09	100,63	
	0,45020	818,9		14,06	100,43	
	0,45045	821,5		14,10	100,69	
20,0/ 21,8	0,45025	1168,5	0,02460/ 1168,6	20,06	100,30	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $20,08 \pm 0,27$ мг $S_x = 0,035$ $\varepsilon = 1,09$ % $RSD = 0,17$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $100,40 \pm 1,37$ %
	0,45040	1173,9		20,16	100,81	
	0,45005	1162,7		19,95	99,77	
	0,45035	1171,4		20,11	100,53	
	0,45060	1172,6		20,12	100,58	
26,0/ 28,3	0,44990	1512,9	0,02460/ 1168,6	25,99	99,98	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} =$ $26,01 \pm 0,24$ мг $S_x = 0,031$ $\varepsilon = 0,75$ % $RSD = 0,12$ % $\bar{R} \pm \Delta\bar{R} =$ $100,03 \pm 0,93$ %
	0,44905	1516,3		26,08	100,32	
	0,44935	1508,6		25,97	99,88	
	0,44885	1505,1		25,92	99,69	
	0,45015	1518,5		26,08	100,29	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 60 - Результаты количественного определения опытных образцов таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг

Серия	Вещество	Навеска порошка растертых таблеток, г	Площадь пика*, мАУ*мин	Навеска СО, г/площадь пика*, мАУ*мин	Определено мг/табл.	Среднее значение, мг/табл., $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$
Экспериментальная 01112011	Амлодипин	0,45175	390,0	0,01515/ 382,9	4,92	4,96 ± 0,114
		0,45235	395,8		4,99	
		0,45205	391,1		4,93	
		0,45220	396,3		4,99	
		0,45185	393,7		4,96	
	Лизиноприл	0,45175	1150,7	0,02405/ 1182,0	9,52	9,59 ± 0,241
		0,45235	1173,6		9,69	
		0,45205	1164,0		9,62	
		0,45220	1154,7		9,54	
		0,45185	1160,3		9,59	
Экспериментальная 02112011	Амлодипин	0,44895	542,5	0,01610/ 557,3	5,03	5,03 ± 0,039
		0,44995	545,2		5,04	
		0,45115	543,5		5,01	
		0,44950	544,0		5,03	
		0,45255	547,8		5,04	
	Лизиноприл	0,44895	969,1	0,02415/ 1042,0	9,19	9,27 ± 0,298
		0,44995	970,2		9,18	
		0,45115	986,4		9,30	
		0,44950	980,9		9,29	
		0,45255	997,7		9,38	

* - среднее значение трех измерений

Таблица 61 - Результаты количественного определения опытных образцов таблеток Де-Криз® 10 мг + 20 мг

Серия	Вещество	Навеска порошка растертых таблеток, г	Площадь пика*, МАУ*мин	Навеска СО, г/площадь пика*, МАУ*мин	Определено мг/табл.	Среднее значение, мг/табл., $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$
Экспериментальная 01112011	Амлодипин	0,44965	523,9	0,01625/ 545,0	10,01	9,99 ± 0,144
		0,44950	519,9		9,93	
		0,44935	522,2		9,98	
		0,44975	526,1		10,04	
		0,45045	523,2		9,97	
	Лизиноприл	0,44965	1186,4	0,02410/ 1185,4	19,70	19,90 ± 0,483
		0,44950	1197,3		19,89	
		0,44935	1194,5		19,85	
		0,44975	1208,2		20,05	
		0,45045	1206,7		20,00	
Экспериментальная 02112011	Амлодипин	0,44920	504,1	0,01650/ 557,4	9,57	9,55 ± 0,128
		0,44975	503,7		9,55	
		0,45025	506,7		9,59	
		0,44980	501,0		9,50	
		0,45065	503,8		9,53	
	Лизиноприл	0,44920	1038,0	0,02400/ 1035,4	19,67	20,01 ± 1,190
		0,44975	1071,7		20,28	
		0,45025	1041,4		19,69	
		0,44980	1057,7		20,01	
		0,45065	1079,3		20,38	

* - среднее значение трех измерений

5.2.7. Оценка прецизионности методики количественного определения лизиноприла в таблетках

Прецизионность методики количественного определения определяли по следующим показателям: повторяемость (сходимость) и промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность [6, 92].

Для определения использовали модельную смесь таблеток Де-Криз[®] 10 мг + 20 мг.

Растворы модельных смесей таблеток и СО амлодипина и лизиноприла готовили по методикам, описанным в разделе 5.2.2., и хроматографировали в условиях, описанных в разделе 5.2.1.

Количество амлодипина и лизиноприла в одной таблетке в миллиграммах (X) рассчитывали по формулам (6, 7).

Полученные данные приведены в табл. 62.

Полученные метрологические характеристики показывают, что RSD результатов, полученных обоими аналитиками не превышает 2 %, рассчитанные критерии Стьюдента и критерий Фишера не превышают табличных значений. На основании того, что рассчитанный критерий Стьюдента меньше табличного значения, можно сказать об отсутствии систематической погрешности в полученных результатах.

Из полученных результатов следует, что методика ВЭЖХ может быть рекомендована для количественного определения амлодипина и лизиноприла в таблетках Де-Криз[®]. Данный способ включен в проект ФСП. Условия хроматографирования использованы также при разработке разделов ФСП тест «Растворение» и «Однородность дозирования».

Для испытания подлинности амлодипина и лизиноприла в соответствующий раздел ФСП включено определение соответствия абсолютных времен удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора и пиков на хроматограмме раствора СО амлодипина и лизиноприла, приготовленных для количественного определения.

Таблица 62 – Результаты определения прецизионности в модельных смесях таблеток Де-Криз® 10 мг + 20 мг

Определяемое вещество	Взято, мг/табл.	Найдено, мг/табл.	Метрологические характеристики					
			Средн. значен., мг/табл.	Станд. отклон.	Довер. интерв., мг/табл.	RSD, %	Крит. Стьюдента	Крит. Фишера
Первый инженер-химик								
Амлодипин	10,0	10,03 9,98 10,01 9,93 9,88 9,96	9,98	0,052	0,039	0,52	1,16 (табл. 2,571)	1,14 (табл. 5,05)
Лизиноприл	20,0	19,93 19,89 20,04 19,96 20,03 20,03	19,97	0,064	0,049	0,32	1,41 (табл. 2,571)	1,20 (табл. 5,05)
Второй инженер-химик								
Амлодипин	10,0	9,95 9,96 10,02 10,04 9,91 10,00	9,97	0,049	0,037	0,49	1,71 (табл. 2,571)	-
Лизиноприл	20,0	20,01 19,87 19,99 20,04 19,87 19,91	19,96	0,070	0,054	0,35	1,85 (табл. 2,571)	-

5.3. Разработка методики определения посторонних примесей в таблетках Де-Криз® методом ВЭЖХ

5.3.1. Выбор условий получения продуктов окисления амлодипина

Согласно данным Европейской фармакопеи [136] одними из основных продуктов разложения амлодипина, которые образуются в таблетках в процессе хранения, являются продукты окисления.

Однако в Европейской и Американской фармакопеях продукты окисления амлодипина не используются в качестве стандартных образцов, поэтому их необходимо было получить в лабораторных условиях. Для этого использовали несколько доступных способов (по отдельности или в сочетании):

- выдерживание субстанции амлодипина при дневном свете;
- выдерживание субстанции амлодипина под УФ-лампой;

- использование сильного окислителя (калия перманганат) по следующей методике: 0,020 г СО амлодипина бесилата растворяли в 19 мл смеси метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60, добавляли 0,005 г калия перманганата и нагревали при температуре около 50 °С в течение 60 мин при периодическом перемешивании. К полученному раствору добавляли 0,5 мл фосфорной кислоты и перемешивали до получения прозрачного раствора.

Подтверждение образования в субстанции амлодипина продуктов его окисления проводили путём сравнения хроматограмм (полученных в условиях, указанных в разделе 5.3.2) и УФ-спектров исходного раствора СО амлодипина и того же раствора, но после обработки его калия перманганатом.

Результаты испытаний представлены в табл. 63 и на рисунках 31 – 34.

Таблица 63 - Результаты воздействия на субстанцию амлодипина различных факторов

Способ воздействия	Длительность воздействия	Результат
Дневной свет	24 ч	Субстанция не пожелтела, дополнительных пиков на хроматограмме СО амлодипина нет
Дневной свет + УФ-лампа	24 ч + 1 ч	Субстанция не пожелтела, дополнительных пиков на хроматограмме СО амлодипина нет
Дневной свет	7 сут	На стенках емкости появилось желтое окрашивание, дополнительных пиков на хроматограмме СО амлодипина нет
Калия перманганат	30 мин	Есть дополнительный пик на хроматограмме СО амлодипина

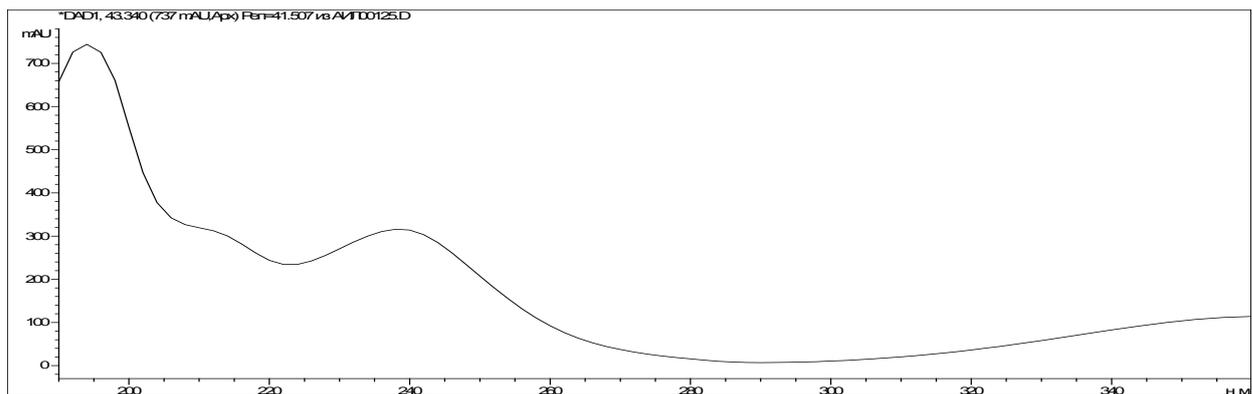


Рис. 31. УФ-спектр амлодипина

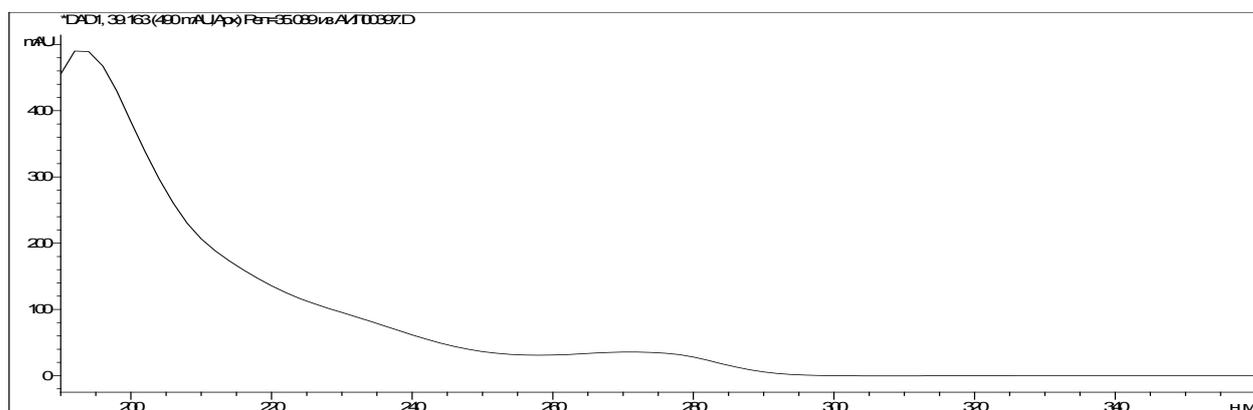


Рис. 32. УФ-спектр продукта окисления амлодипина калия перманганатом

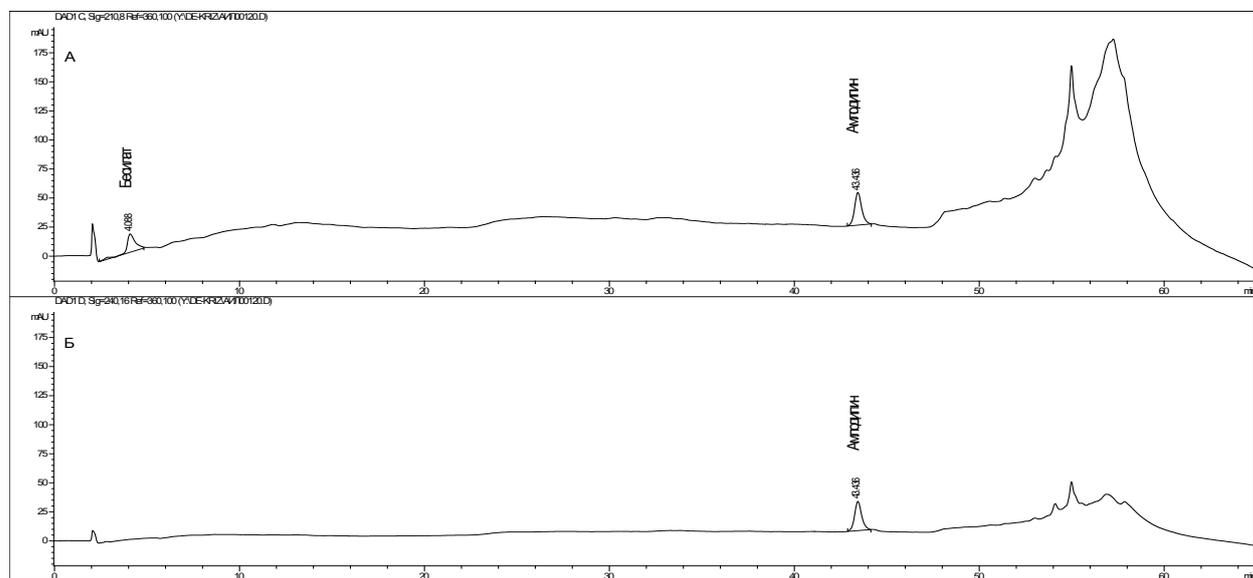


Рис. 33. Хроматограмма раствора СО амлодипина до окисления калия перманганатом

А – хроматограмма, полученная при 210 нм;

Б – хроматограмма, полученная при 235 нм.

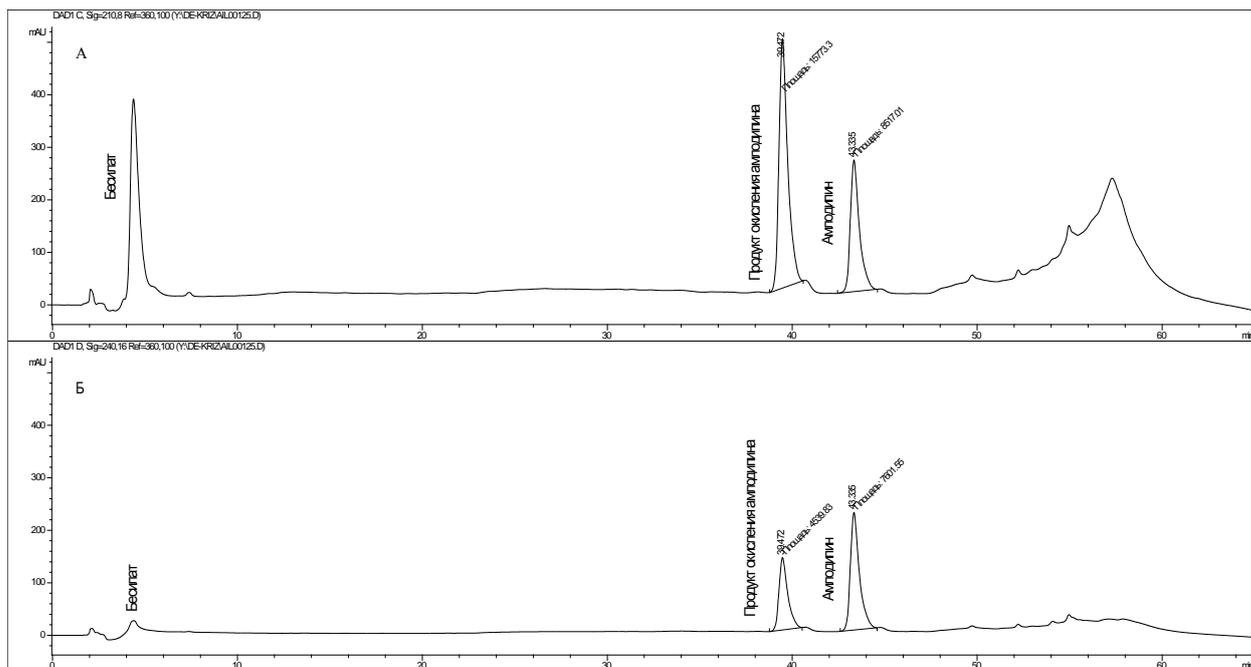
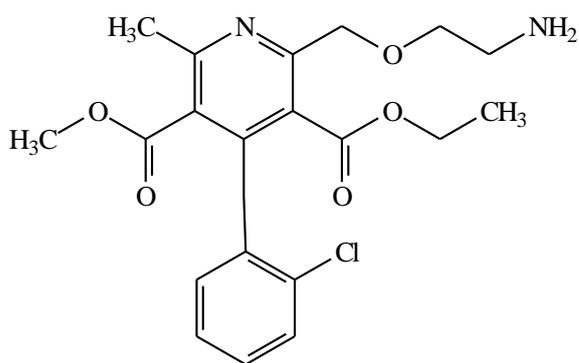


Рис. 34. Хроматограмма раствора СО амлодипина после окисления калия перманганатом

А – хроматограмма, полученная при 210 нм;

Б – хроматограмма, полученная при 235 нм.

Из представленных данных видно, что после воздействия на субстанцию амлодипина бесилата калия перманганатом на хроматограмме появился дополнительный пик, который может являться продуктом окисления амлодипина и иметь следующее строение:



3-этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метилпиридин-3,5-дикарбоксилат

На основании литературных данных [152, 197] предполагаемый продукт окисления амлодипина может образовываться в результате реакции окисления, поэтому исследования по подтверждению его структуры не проводились.

5.3.2. Выбор условий хроматографирования для определения посторонних примесей амлодипина и лизиноприла

Основными примесями, определяемыми в комбинированном препарате амлодипина и лизиноприла, являются лизиноприла дикетопиперазин и предполагаемый продукт окисления амлодипина.

В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка из нержавеющей стали длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная обращено-фазовым сорбентом Zorbax SB-C₁₈ с диаметром частиц 5 мкм.

В связи с тем, что в методике количественного определения амлодипина и лизиноприла используется градиентное элюирование (раздел 5.2.1.), было решено при разработке методики определения посторонних примесей также использовать данный вид элюирования. Поэтому для дальнейших исследований применили различные варианты градиентного элюирования, представленные в табл. 64.

Таблица 64 - Варианты соотношения компонентов подвижной фазы при градиентном элюировании

№	Время, мин	Компоненты подвижной фазы, %		
		Вода	АЦН	0,15 М р-р ТЭА рН 4,5
1	2	3	4	5
1	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	45	51,3	38,7	10
	55	10	80	10
	65	85	5	10
2	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	45	51,3	38,7	10
	50	85	5	10
3	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	55	40,8	49,2	10
	65	85	5	10

Продолжение таблицы 64

1	2	3	4	5
4	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	45	51,3	38,7	10
	60	51,3	38,7	10
	65	85	5	10
5	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	35	60	30	10
	37	60	30	10
	45	51,3	38,7	10
	60	51,3	38,7	10
	65	85	5	10
6	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	30	67,5	22,5	10
	37	67,5	22,5	10
	52	51,3	38,7	10
	65	51,3	38,7	10
	70	85	5	10
7	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	35	30	60	10
	37	30	60	10
	45	51,3	38,7	10
	60	51,3	38,7	10
	65	85	5	10
8	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	25	61,5	28,5	10
	45	30	60	10
	60	30	60	10
	65	85	5	10
9	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	35	30	60	10
	50	30	60	10
	55	85	5	10

Окончание таблицы 64

1	2	3	4	5
10	0	85	5	10
	20	77,5	12,5	10
	25	77,5	12,5	10
	28	61,5	28,5	10
	45	30	60	10
	50	85	5	10

Установлено, что оптимальными с точки зрения времени удерживания, симметрии пика, эффективности хроматографической колонки, а также эффективности разделения действующих веществ и примесей являются условия варианта 4.

Время удерживания известных веществ в данных условиях составило:

- лизиноприл – около 7 мин;
- лизиноприла дикетопиперазин – около 23 мин;
- продукт окисления амлодипина – около 39 мин;
- амлодипин – около 43 мин.

Оптимальной температурой термостата колонок была выбрана температура 50 °С, т.к. данная температура используется в методике количественного определения и при этой температуре достигается оптимальное разделение пиков на хроматограмме раствора ППХС.

При выборе оптимальной скорости потока подвижной фазы руководствовались следующими показателями хроматографической системы: симметрия пика, эффективность хроматографической колонки (число теоретических тарелок) и коэффициент разделения пиков. В дальнейших исследованиях использовали оптимальную скорость потока подвижной фазы, равную 1,4 мл/мин, т.к. дальнейшее увеличение скорости потока подвижной фазы ведет к уменьшению коэффициента разделения между окисленным амлодипином и амлодипином, а также к увеличению давления в колонке до критического значения.

При выборе длины волны детектирования веществ были использованы УФ-спектры амлодипина и лизиноприла, снятые в процессе хроматографирования раствора ППХС в интервале 190 – 360 нм (рис. 35 и 36).

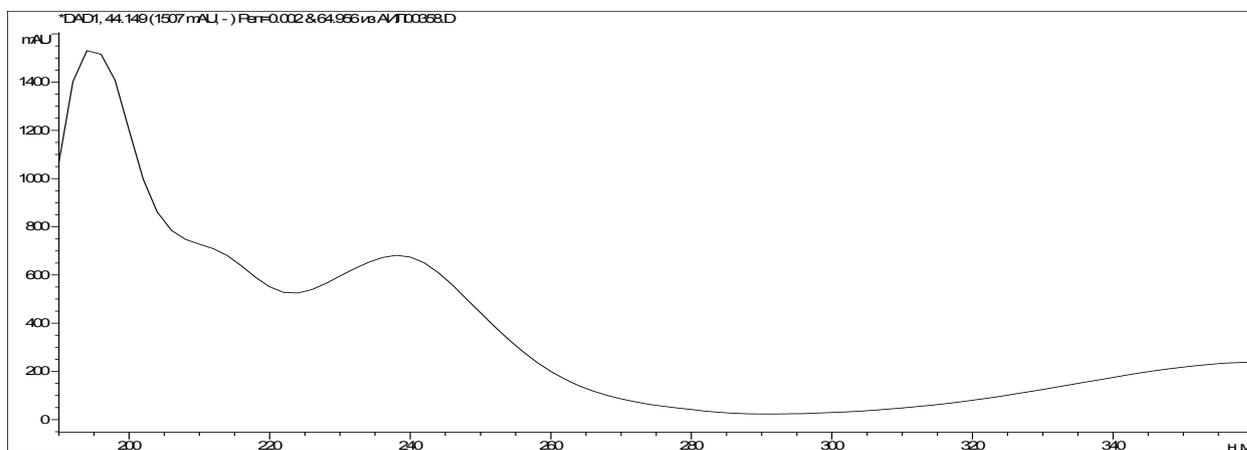


Рис. 35. УФ-спектр амлодипина раствора ППХС

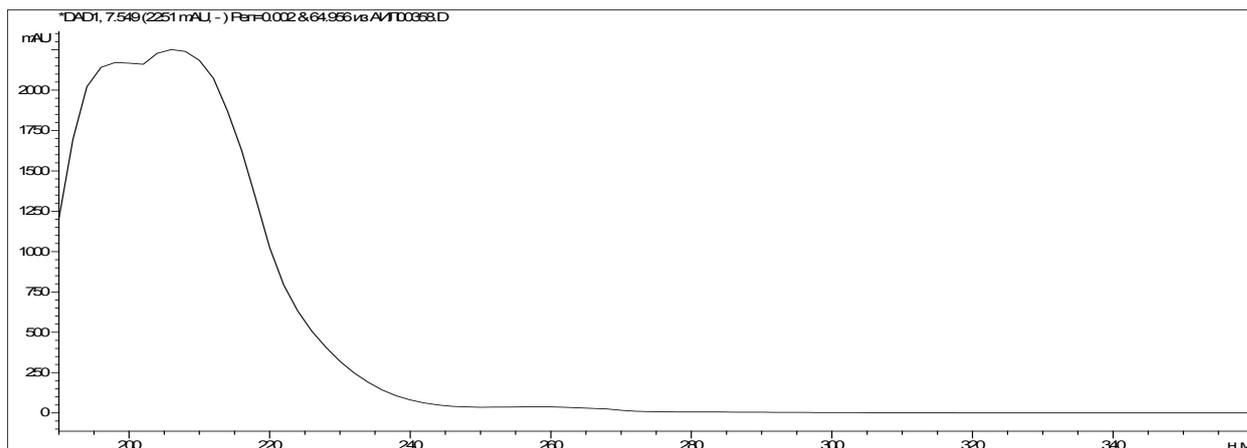


Рис. 36. УФ-спектр лизиноприла раствора ППХС

В связи с тем, что для амлодипина и лизиноприла характерен свой набор примесей, то для дальнейшего их определения нами были выбраны две длины волны: 235 нм для амлодипина и 210 нм – для лизиноприла.

В результате проведенных исследований по разработке методики определения посторонних примесей были выбраны следующие условия хроматографирования:

- хроматографическая колонка из нержавеющей стали длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная обращенно-фазовым сорбентом Zorbax SB-C₁₈ с диаметром частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: вода для хроматографии - ацетонитрил для хроматографии - 0,15 М раствор триэтиламина pH 4,5 в режиме линейного градиента от соотношения 85 : 5 : 10 до достижения соотношения 51,3 : 38,7 : 10 по следующей программе:

Время, мин	Содержание воды, %	Содержание ацетонитрила, %	Содержание 0,15 М раствора триэтиламина, %
0	85	5	10
20	77,5	12,5	10
45	51,3	38,7	10
60	51,3	38,7	10
65	85	5	10

- скорость потока – 1,4 мл/мин;
- температура термостата колонок – 50 °С;
- длина волны детектирования – 210 нм и 235 нм;
- объем вводимой пробы – 20 мкл;
- время уравнивания колонки после каждого анализа – не менее 10 мин.

5.3.3. Определение специфичности методики определения посторонних примесей

Для определения специфичности методики были приготовлены следующие растворы:

Раствор модельной смеси «плацебо». Около 1,48 г порошка модельной смеси «плацебо» помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл смеси метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60, перемешивали на перемешивающем устройстве в течение 30 мин, доводили объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивали

и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата

Испытуемый раствор таблеток. Около 1,6 г порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл смеси метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60, и далее поступали, как указано в предыдущей методике.

Раствор ППХС. 0,012 г СО лизиноприла дикетопиперазина растворяли в 15 мл смеси метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60 в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали (раствор 1).

0,020 г СО амлодипина бесилата растворяли в 19 мл смеси метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60, добавляли 0,005 г калия перманганата и нагревали при температуре около 50 °С в течение 60 мин при периодическом перемешивании К полученному раствору добавляли 0,5 мл фосфорной кислоты и перемешивали до получения прозрачного раствора (раствор 2).

1,0 мл раствора 1, 1,0 мл раствора 2 и 0,5 мл испытуемого раствора таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора смесью метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60 до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Приготовленные растворы хроматографировали в выбранных условиях (раздел 5.3.2).

Исследования показали, что пики амлодипина, продукта окисления амлодипина, лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина на хроматограммах раствора для проверки пригодности хроматографической системы хорошо отделены от системных пиков (смесь метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60) и пиков вспомогательных веществ (рис. 37 - 40). Время удерживания основных пиков амлодипина, продук-

та окисления амлодипина, лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина на хроматограмме раствора ППХС соответствует временам удерживания соответствующих пиков на хроматограмме испытуемого раствора (табл. 65).

Таблица 65 - Времена удерживания амлодипина, продукта окисления амлодипина, лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина

Образец	Время удерживания, мин			
	Амлодипин	Продукт окисления амлодипина	Лизиноприл	Лизиноприла дикетопиперазин
Испытуемый раствор таблеток	42,92	39,21	7,19	23,30
Раствор ППХС	42,91	39,16	7,16	23,34

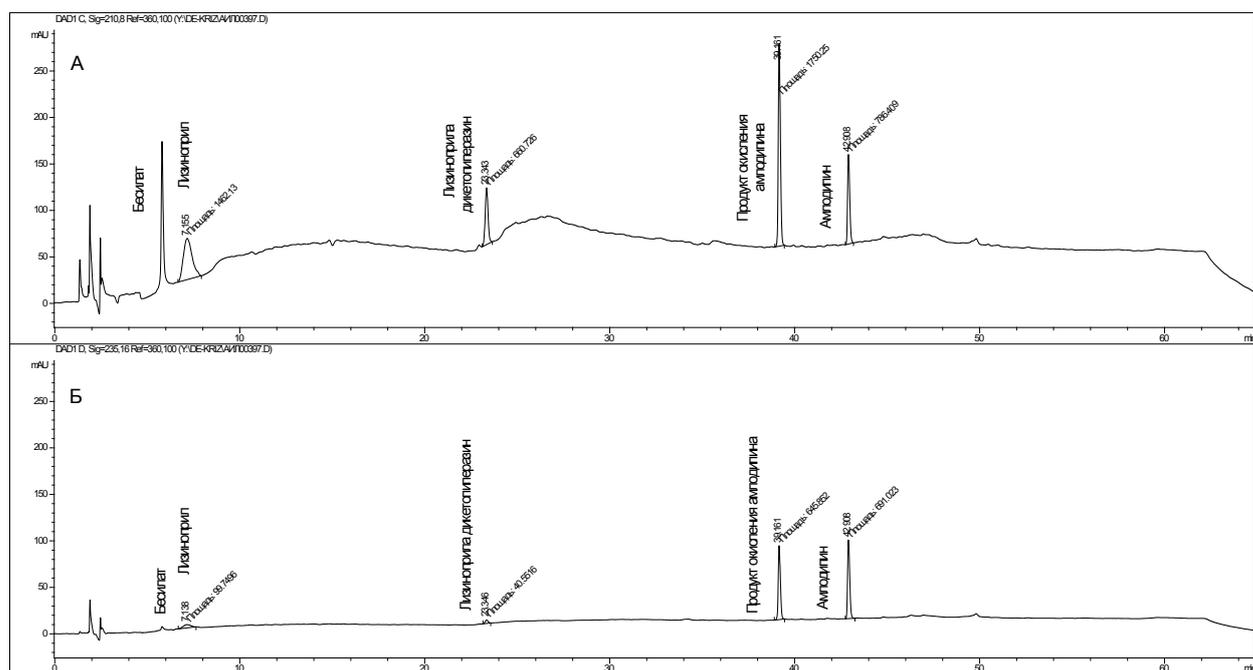


Рис. 37. Хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы

А – хроматограмма, полученная при 210 нм;

Б – хроматограмма, полученная при 235 нм.

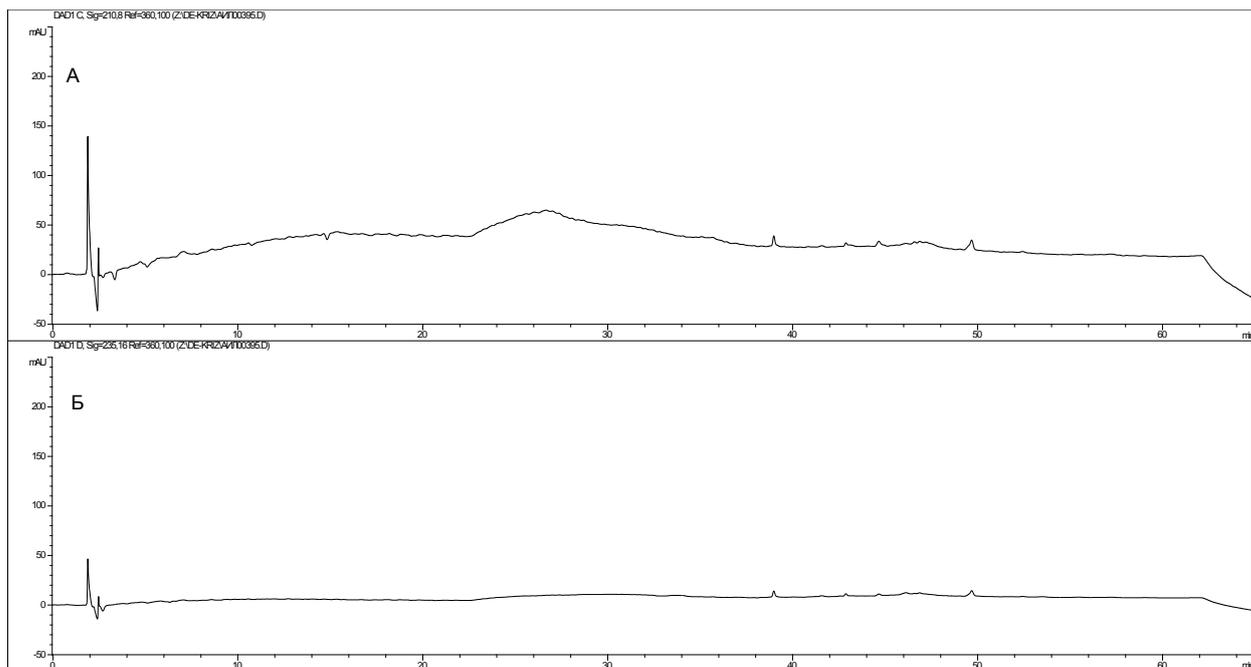


Рис. 38. Хроматограмма растворителя образцов состава метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии (40 : 60)

А – хроматограмма, полученная при 210 нм;

Б – хроматограмма, полученная при 235 нм.

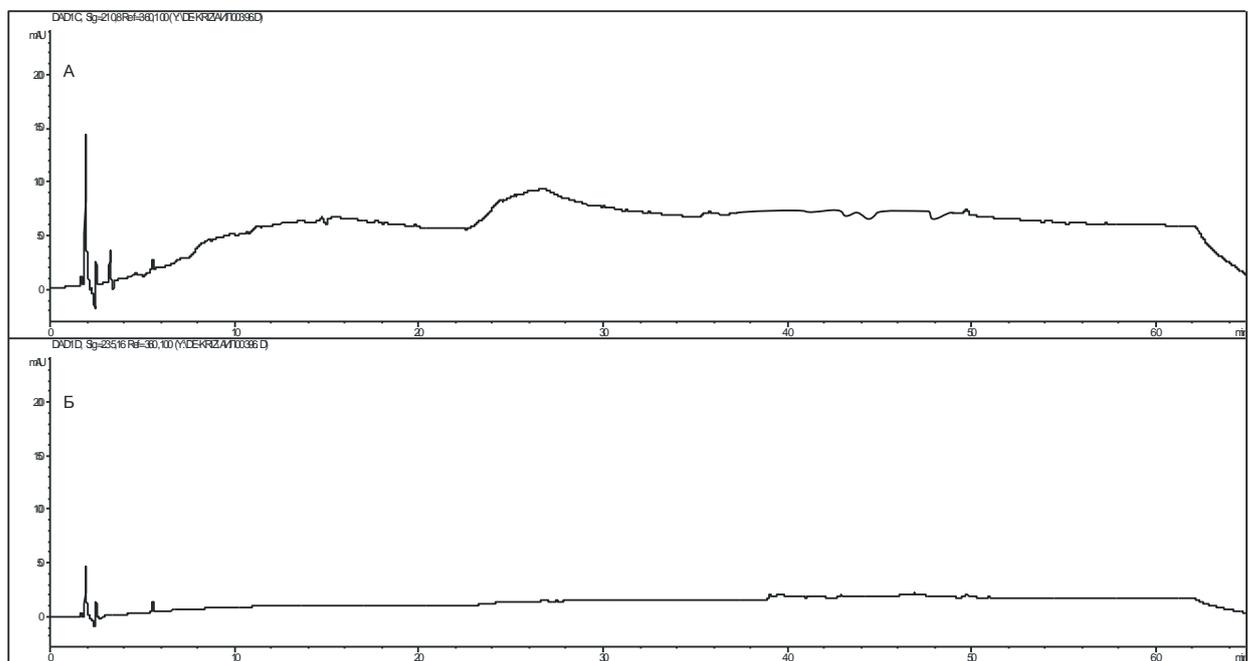


Рис. 39. Хроматограмма раствора модельной смеси «плацебо»

А – хроматограмма, полученная при 210 нм;

Б – хроматограмма, полученная при 235 нм.

Таблица 66 - Параметры ППХС

Параметр	Лизиноприл	Лизиноприла дикетопиперазин	Продукт окисления амлодипина	Амлодипин
Коэффициент симметрии пика	1,02 – 1,06	0,93 – 0,96	0,84 – 0,85	0,85 – 0,88
Эффективность хроматографической колонки, т.т.	1038 – 1069	114 589 – 115 111	556 583 – 558 012	651 787 – 653 921
Относительное стандартное отклонение, %	1,16	0,58	0,64	1,03
Коэффициент разделения пиков	27,88		17,73	

- количество теоретических тарелок для пиков амлодипина и лизиноприла, рассчитанное по хроматограмме калибровочного раствора, должно быть не менее 400;

- факторы симметрии для пиков лизиноприла и амлодипина, рассчитанные по хроматограмме калибровочного раствора при длинах волн 210 нм и 235 нм соответственно, должны быть от 0,6 до 1,4;

- относительное стандартное отклонение площади пика лизиноприла на хроматограмме калибровочного раствора при длине волны 210 нм и пика амлодипина на хроматограмме калибровочного раствора при длине волны 235 нм, рассчитанное по трём последовательным хроматограммам, должно быть не более 2,0 %.

5.3.5. Определение посторонних примесей в таблетках Де-Криз[®]

Содержание примесей в таблетках Де-Криз[®] определяли методом внешнего стандарта, для чего готовили стандартный раствор по следующей методике: 0,5 мл испытуемого раствора таблеток (раздел 5.3.3.) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора смесью метанол для жидкостной хроматографии – вода для хроматографии в соотношении 40 : 60 до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Идентификацию и оценку содержания продуктов разложения лизиноприла проводили при длине волны 210 нм, а продуктов разложения амлодипина (с учетом продуктов окисления) – при 235 нм. Пик бесилата со временем удерживания около 5,5 мин не учитывали.

При оценке содержания продуктов разложения лизиноприла (с учетом лизиноприла дикетопиперазина) при длине волны 210 нм площадь пика лизиноприла дикетопиперазина на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать площадь пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %), площадь любой другой неидентифицируемой примеси лизиноприла при длине волны 210 нм на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать половины площади пика лизиноприла на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,25 %). Суммарное содержание продуктов разложения лизиноприла (с учетом лизиноприла дикетопиперазина) должно быть не более 1,0 %.

При оценке содержания продуктов разложения амлодипина (с учетом продуктов окисления) при длине волны 235 нм площадь пика предполагаемого продукта окисления амлодипина на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать площадь пика амлодипина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %), площадь любой другой неидентифицируемой примеси амлодипина при длине волны 235 нм на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать половины площади пика амлодипина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,25 %). Суммарное содержание продуктов разложения амлодипина (с учетом продуктов окисления) должно быть не более 1,0 %.

Суммарное содержание примесей не должно быть более 2,0 %.

Данные по содержанию посторонних примесей в таблетках Де-Криз[®] перед упаковкой и закладкой на естественное хранение представлены в табл. 67.

Результаты анализа пяти экспериментальных серий таблеток Де-Криз[®] 10 мг + 20 мг показали, что содержание продукта окисления амлодипина

Таблица 67 – Содержание посторонних примесей в таблетках Де-Криз® 10 мг + 20 мг перед закладкой на хранение

Серия	Амлодипин			Лизиноприл			Сумма примесей, %
	Продукт окисления амлодипина, %	Неидентифицируемая примесь, %	Сумма продуктов разложения, %	Лизиноприла дикетопиперазин, %	Неидентифицируемая примесь, %	Сумма продуктов разложения, %	
Эксперим. 01062010	0,031± 0,004	0,016± 0,005	0,077± 0,004	0,025± 0,004	0,019± 0,005	0,064± 0,005	0,141± 0,004
Эксперим. 02062010	0,036± 0,002	0,019± 0,006	0,075± 0,004	0,022± 0,005	0,015± 0,005	0,057± 0,005	0,132± 0,004
Эксперим. 03062010	0,039± 0,003	0,019± 0,008	0,088± 0,006	0,027± 0,004	0,017± 0,003	0,064± 0,003	0,152± 0,006
Эксперим. 04062010	0,035± 0,006	0,012± 0,003	0,077± 0,005	0,024± 0,003	0,021± 0,004	0,065± 0,004	0,142± 0,006
Эксперим. 05062010	0,038± 0,003	0,021± 0,005	0,089± 0,004	0,026± 0,003	0,015± 0,006	0,061± 0,005	0,150± 0,006

составило от 0,031 до 0,039 %, содержание любой неидентифицируемой примеси амлодипина - от 0,012 до 0,021 %, содержание суммы примесей амлодипина (с учетом продукта окисления амлодипина) - от 0,075 до 0,089 %. Содержание лизиноприла дикетопиперазина составило от 0,022 до 0,027 %, содержание любой неидентифицируемой примеси лизиноприла - от 0,015 до 0,021 %, содержание суммы примесей лизиноприла (с учетом лизиноприла дикетопиперазина) - от 0,061 до 0,065 %. Суммарное содержание продуктов разложения амлодипина и лизиноприла составило от 0,132 до 0,152 %.

5.4. Изучение стабильности таблеток Де-Криз[®]

Для изучения стабильности таблетки лизиноприла и Де-Криз[®] были упакованы в следующие виды упаковки:

- контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной;
- банки полимерные с натягиваемыми крышками.

Исследуемые таблетки хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С.

В табл. 68 на примере таблеток Де-Криз[®] 10 мг + 20 мг серии Экспериментальная 01062010, упакованных в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, представлены данные стабильности в условиях естественного хранения по показателям: подлинность, посторонние примеси и количественное определение.

Результаты анализа таблеток Де-Криз[®] при определении стабильности в естественных условиях показали, что происходит постепенное уменьшение количественного содержания вещества и растворения таблеток, а также увеличение содержания посторонних примесей, которые не выходят за пределы, заложенные в проекте ФСП. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что таблетки Де-Криз[®] стабильны в течение двух лет (Приложение, табл. 75 - 78).

В процессе естественного хранения таблеток (2 года) увеличение содержания примесей для пяти серий таблеток лизиноприла в различных видах упаковки составило:

- лизиноприла дикетопиперазина от 0,023 до 0,318 %;
- содержание продукта окисления амлодипина от 0,031 до 0,263 %;
- содержание любой другой неидентифицируемой примеси от 0,012 до 0,146 %;
- суммарное содержание продуктов разложения лизиноприла (с учетом лизиноприла дикетопиперазина) от 0,055 до 0,481 %;

- суммарное содержание продуктов разложения амлодипина (с учетом продуктов окисления) от 0,067 до 0,413 %;

- суммарное содержание примесей от 0,121 до 1,271 %.

На основании полученных результатов, в проект ФСП нами были заложены следующие нормы определения примесей:

- лизиноприла дикетопиперазина – не более 0,5 %;

- продукта окисления амлодипина – не более 0,5 %;

- любой другой неидентифицируемой примеси – не более 0,25 %;

- суммарное содержание продуктов разложения лизиноприла – не более 1,0 %;

- суммарное содержание продуктов разложения амлодипина – не более 1,0 %;

- суммарное содержание примесей – не более 2,0 %.

Результаты исследования образцов, хранившихся в ненадлежащих условиях (в незащищенном от света месте), показали, что уже через 1,5 года естественного хранения таблетки приобрели желтоватый цвет, а содержание продукта окисления амлодипина превышало заложенное в проекте ФСП нормируемое содержание и составляло 0,73 %.

Таблица 68 – Результаты анализа таблеток Де-Криз® 10 мг + 20 мг (серия Экспериментальная 01062010) в условиях естественного хранения

Срок хранения, годы	Подлинность	Посторонние примеси							Количественное определение, мг/табл.	
		Амлодипин			Лизиноприл			Сумма примесей, %	Амлодипин	Лизиноприл
		Продукт окисления амлодипина, %	Неидентифицируемая примесь, %	Сумма продуктов разложения, %	Лизиноприла дикетопиперазин, %	Неидентифицируемая примесь, %	Сумма продуктов разложения, %			
0	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,031± 0,004	0,016± 0,005	0,077± 0,004	0,025± 0,004	0,019± 0,005	0,064± 0,005	0,141± 0,005	9,7±0,4	19,6±1, 1
0,5	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,045± 0,008	0,031± 0,003	0,173± 0,011	0,073± 0,003	0,035± 0,015	0,121± 0,017	0,294± 0,015	9,8±0,3	20,2±1, 3
1	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,093± 0,008	0,054± 0,007	0,239± 0,009	0,138± 0,007	0,041± 0,009	0,194± 0,014	0,433± 0,016	10,3±0, 5	20,0±1, 8
1,5	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,121± 0,006	0,083± 0,006	0,301± 0,006	0,160± 0,009	0,069± 0,016	0,287± 0,018	0,588± 0,016	10,1±0, 3	20,2±1, 5
2	Времена удерживания основных пиков раствора таблеток и СО совпадают	0,189± 0,009	0,111± 0,004	0,413± 0,011	0,213± 0,012	0,107± 0,013	0,391± 0,020	0,804± 0,017	9,8±0,2	19,7±1, 7

Выводы по главе 5

1. УФ-спектр метанольного раствора амлодипина содержит три максимума поглощения, лежащие в интервале 212 – 360 нм. УФ-спектр метанольного раствора лизиноприла содержит один максимум поглощения, лежащий длине волны 209 нм. Раствор вспомогательных веществ таблеток Де-Криз[®] поглощает свет в той же области; отделение их от амлодипина и лизиноприла не возможно. Спектрофотометрический метод нельзя использовать для анализа амлодипина и лизиноприла в таблетках.

2. Установлена возможность использования метода ВЭЖХ для количественного определения амлодипина и лизиноприла в таблетках Де-Криз[®]. Оптимальным с точки зрения времени удерживания, симметрии пиков и эффективности хроматографической колонки являются условия: вода для хроматографии - метанол для жидкостной хроматографии - ацетонитрил для хроматографии - 0,15 М раствор триэтиламина рН 3,5 в режиме линейного градиента от соотношения 80 : 10 : 0: 10 до достижения соотношения 20 : 10 : 60 : 10. Оптимальной аналитической длиной волны была выбрана длина 210 нм.

3. Определение специфичности методики показало, что пики амлодипина и лизиноприла на хроматограмме раствора СО амлодипина и лизиноприла хорошо отделены от системных пиков и пиков вспомогательных веществ. Времена удерживания лизиноприла и амлодипина составляют $(3,9 \pm 0,05)$ мин и $(11,9 \pm 0,05)$ мин соответственно; коэффициент разделения пиков - 34,97.

4. Аналитическая область методики находится в пределах от 4,75 до 38,00 мкг/мл и от 9 до 72 мкг/мл соответственно. Уравнение калибровочного графика для амлодипина $Y = 31,03 \times C - 113,55$, коэффициент корреляции равен 0,995, для лизиноприла $Y = 29,46 \times C + 95,23$, коэффициент корреляции равен 0,998. Предел количественного определения лизиноприла – 0,18 мкг/мл, амлодипина – 1,77 мкг/мл.

5. Оценка правильности, повторяемости и промежуточной прецизионности методики количественного определения амлодипина и лизиноприла, проведённая на модельных смесях показала, что RSD для амлодипина и лизиноприла не превышают 2,0 %; значения открываемости (R) методики не выходят за

пределы, рекомендованные для методики количественного определения ($100 \pm 2,0 \%$). Результаты RSD для каждого инженера-химика не превышают 2,0 %, рассчитанные критерии Стьюдента и критерий Фишера меньше табличного значения. Поэтому результаты, полученные данным методом, не отягощены систематической ошибкой.

7. Доказана возможность использования метода ВЭЖХ для определения посторонних примесей амлодипина и лизиноприла в таблетках Де-Криз[®]. Установлено, что оптимальным с точки зрения времени удерживания, симметрии пиков и эффективности хроматографической колонки являются условия: вода для хроматографии - ацетонитрил для хроматографии - 0,15 М раствор триэтиламина рН 4,5 в режиме линейного градиента от соотношения 85 : 5 : 10 до достижения соотношения 51,3 : 38,7 : 10. Оптимальной аналитической длиной волны была выбрана длина 210 нм для лизиноприла и 235 нм – для амлодипина.

8. Определение специфичности методики показало, что пики лизиноприла, лизиноприла дикетопиперазина, продукта окисления амлодипина и амлодипина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы хорошо отделены от системных пиков и пиков вспомогательных веществ. Времена удерживания лизиноприла и лизиноприла дикетопиперазина составляют ($7,19 \pm 0,05$) мин и ($23,30 \pm 0,05$) мин соответственно, коэффициент разделения пиков - 17,73; времена удерживания продукта окисления амлодипина и амлодипина составляют ($39,21 \pm 0,05$) мин и ($42,92 \pm 0,05$) мин соответственно, коэффициент разделения пиков – 27,88.

9. Разработаны методики анализа таблеток 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг методом ВЭЖХ по показателям «Подлинность», «тест «Растворение», «Однородность дозирования», «Посторонние примеси» и «Количественное содержание», которые включены в проект ФСП ЗАО «Медисорб».

10. Срок годности таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг, установленный в условиях естественного хранения при температуре (25 ± 2) °С, составляет 2 года.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании комплекса технологических и биофармацевтических исследований разработаны оптимальные составы и рациональные технологии таблеток Лизиноприл 5 мг, 10 мг и 20 мг и таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг с высокими показателями фармацевтической доступности.

2. На основании анализа полученных данных исследования кинетики высвобождения действующих веществ из таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз[®] в сравнении с оригинальными препаратами Ирумед[®] и Экватор[®] соответственно, рассчитаны коэффициенты различия (f_1) и коэффициенты подобия (f_2), которые подтвердили биоэквивалентность разработанных таблеток. Сравнительные исследования общетоксического действия разработанных лекарственных препаратов лизиноприла и Де-Криз[®] и оригинальных Ирумед[®] и Экватор[®] соответственно на животных показали их эквитоксичность.

3. Разработаны методики анализа по показателям «Подлинность», «Растворение», «Посторонние примеси», «Однородность дозирования» и «Количественное определение» для таблеток Лизиноприл 5 мг, 10 мг и 20 мг и Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг[®] методом ВЭЖХ и проведена их валидация. Значения открываемости (R) методик отвечают установленным требованиям ($100 \pm 2,0$) %. Установлены нормативные показатели примесей для таблеток лизиноприла: лизиноприла дикетопиперазина – не более 1,5 %, любой другой неидентифицируемой примеси – не более 0,5 %, суммарное содержание примесей – не более 2,0 %; для таблеток Де-Криз[®]: лизиноприла дикетопиперазина – не более 0,5 %, продукта окисления амлодипина – не более 0,5 %, любой другой неидентифицируемой примеси – не более 0,25 %, суммарное содержание продуктов разложения лизиноприла – не более 1,0 %, суммарное содержание продуктов разложения амлодипина – не более 1,0 %, суммарное содержание примесей – не более 2,0 %.

4. По результатам исследований стабильности разработанных препаратов в условиях естественного хранения при температуре $(25 \pm 2)^\circ \text{C}$ в сухом, защищенном от света месте в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной и банках полимерных с

натягиваемыми крышками показано, что вид упаковки при данных условиях хранения на стабильность препаратов не влияет. Установлен срок годности для таблеток Лизиноприл 5 мг, 10 мг и 20 мг - 3 года, для таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг[®] – 2 года.

5. На основании проведенных исследований разработан комплект нормативной документации (ОПР и проект ФСП). На Лизиноприл таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг и Де-Криз[®] таблетки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг сформировано и представлено в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ регистрационное досье с целью регистрации и дальнейшего промышленного производства таблеток. На разработанные препараты получены разрешения на проведение клинических исследований, препараты проходят клинические исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ОФС 42-0003-04. Растворение. Введ. 2004-03-04 – [Б.м., б.г.]. – 22 с.
2. НД 42-12723-02. Амлодипина бесилат субстанция. – Введ. 2004–10–24. – [Б.м., б.г.]. – 13 с.
3. НД 42-14177-06. Экватор[®] таблетки. – Введ. 2006–12–08. – [Б.м., б.г.]. – 35 с.
4. НД ЛС-001435-250511. Лизиноприла дигидрат субстанция-порошок. – Введ. 2011–05–25. – [Б.м., б.г.]. – 13 с.
5. ФСП 42-8356-06. Лизиноприл таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг. – Введ. 2006–12–26. – [Б.м., б.г.]. – 14 с.
6. Аладышева, Ж. И. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик / Ж. И. Аладышева, В. В. Беляев, В. В. Береговых // Фармация. – 2008. – № 7. – С. 9–14.
7. Бабьяк, А. В. Валидация методик количественного определения лизиноприла дигидрата в гранулах [Электронный ресурс] / А. В. Бабьяк, Е. В. Компанцева. – Электрон. дан. // Современ. пробл. науки и образования. – 2012. – № 6. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/106-7947>.
8. Бабьяк, А. В. Разработка норм качества и методик анализа лекарственного препарата, содержащего лизиноприла дигидрат и верапамила гидрохлорид : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / А. В. Бабьяк. – Пятигорск, 2013. – 24 с.
9. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – Москва : Медицина, 1980. – 216 с.
10. Биофармацевтическое исследование таблеток целанида с различными наполнителями / Р. М. Стрельцова [и др.] // Фармация. – 1999. – № 1. – С. 58–61.
11. Борзунов, Е. Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошковых веществ : дис. ... д-ра фармац. наук / Е. Е. Борзунов. – Киев, 1971. – 315 с.

12. Валидация методики определения лизиноприла в таблетках / Е. Н. Иванцов [и др.] // Фармация. – 2012. – № 8. – С. 7 – 8.
13. Вальтер, М. Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М. Б. Вальтер, О. Л. Тютенков, Н. А. Филипин. – Москва : Медицина, 1982. – 208 с.
14. Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии / М. П. Савенков [и др.] // Рос. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 106–108.
15. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии препаратом «Экватор» на состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией / Т. А. Нечесова [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – Т. 6, № 68. – С. 27–31.
16. Влияние скользящих веществ на качество таблетированных лекарственных средств / М. В. Ходжава [и др.] // Фармация. – 2011. – № 7. – С. 31–33.
17. Волков, А. В. Лизиноприл: универсальный препарат в арсенале врача-кардиолога // Рос. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 145–149.
18. Ганичева, Л. М. Разработка технологии и биофармацевтические исследования таблеток фепирона и гаммоксина : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / Л. М. Ганичева. – Пермь, 1990. – 24 с.
19. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>.
20. Государственная фармакопея Российской Федерации : офиц. изд. Ч. 1. – 12 изд. – Москва : Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – 704 с.: ил.
21. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2 : Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд., доп. – Москва : Медицина, 1989. – 400 с. : ил.
22. Грошовый, Т. А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии: (Планы дисперсионного анализа) / Т. А. Грошовый, Е. В. Маркова, В. А. Головкин. – Киев : Вища шк., 1992. – 187 с.

23. Давидович, И. М. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертонией: эффективность низкодозовой комбинации / И. М. Давидович, Т. А. Петричко // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 65–68.

24. Дзяк, Г. В. Опыт использования комбинированного антигипертензивного препарата Экватор в лечении больных с артериальной гипертензией / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, Т. А. Кошка // Укр. Мед. Часопис. – 2008. – Т. 1, № 63. – С. 33–37.

25. Добровольский, А. В. Фиксированная комбинация лизиноприла и гидрохлоротиазида в терапии артериальной гипертонии // Рос. мед. журн. – 2011. – Т. 19, № 19. – С. 1191–1195.

26. Емшанова, С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 38–43.

27. Емшанова, С. В. Разработка состава, технологии и фармакокинетическое изучение таблеток нооглютила / С. В. Емшанова, И. И. Мирошниченко, О. Ю. Лащева // Фармация. – 1994. – № 5. – С. 8–11.

28. Ефимова, Л. С. О пероральной лекарственной форме тималина / Л. С. Ефимова, М. А. Буракова, С. А. Минина // Хим.-фармац. журн. – 1999. – Т. 33, № 6. – С. 30–35.

29. Желнов, В. В. Ингибиторы АПФ в клинической практике / В. В. Желнов, Н. В. Петровская, И. С. Комарова // Рос. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 15. – С. 1135–1141.

30. Желнов, В. В. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертонии / В. В. Желнов, Н. В. Петровская, И. С. Комарова // Рос. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 28. – С. 2138–2144.

31. Жуйкова, Н. Н. Влияние влажности на прессование фармацевтических порошков / Н. Н. Жуйкова, О. О. Саблина, А. С. Гаврилова // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, № 1. – С. 44–46.

32. Зайцева, Т. М. Фармакокинетика и биоэквивалентность таблеток фенбутола и липомала, содержащих пробукол / Т. М. Зайцева, Т. М. Лупанов, А. А. Лякишев // Фармация. – 1994. – № 3. – С. 45–47.

33. Затейщикова, А. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Комбинация лизиноприла и амлодипина // Рос. мед. журн. – 2011. – Т. 19, № 32. – С. 2080–2084.

34. Затейщикова, А. А. Лизиноприл в практике кардиолога // Рос. мед. журн. – 2011. – Т. 19, № 14. – С. 902–905.

35. Иванцов, Е. Н. Выбор подвижной фазы при разработке методики количественного определения лизиноприла дигидрата в таблетках лизиноприла / Е. Н. Иванцов, Г. П. Вдовина // Фармация и общественное здоровье : сб. ст. ежегод. конф. (Екатеринбург, 25 февр. 2010 г.). – Екатеринбург, 2010. – С. 171–173.

36. Иванцов, Е. Н. Изучение факторов, влияющих на качество таблеток Де-Криз[®] / Е. Н. Иванцов, М. П. Чугунова // Актуальные вопросы современной медицины : материалы 80-ой юбилейной Всерос. Байкальской науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием (Иркутск, 22-24 апр. 2013 г.). – Иркутск, 2013. – С. 410.

37. Иванцов, Е. Н. Исследования в области разработки технологии таблеток Де-Криз[®] [Электронный ресурс] / Е. Н. Иванцов, М. П. Чугунова, Г. П. Вдовина. – Электрон. дан. // Соврем. пробл. науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/111-10587>.

38. Иванцов, Е. Н. Определение подлинности и линейности методики количественного определения амлодипина и лизиноприла в комбинированном препарате Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2013. – Т. 1, № 10 – С. 79–80.

39. Изучение факторов, влияющих на качество таблеток лизиноприла / Е. Н. Иванцов [и др.] // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы юбилейной 70-й открытой науч.-практ. конф. мо-

лодых ученых и студентов с междунар. участием (Волгоград, 11-14 апр. 2012 г.) – Волгоград, 2012. – С. 512.

40. Искрицкий, Г. В. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков / Г. В. Искрицкий, М. А. Бугрим, Р. М. Сафиулин // Фармация. – 1977. – № 5. – С. 16–19.

41. Ищенко, В. И. Влияние вспомогательных веществ на биодоступность папаверина гидрохлорида и димедрола из таблеток // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств : тез. докл. респ. науч. конф. (Харьков, 3–5 сент. 1981 г.). – Харьков, 1981. – С. 60.

42. Карбушева, Е. Ю. Выбор вспомогательных веществ при разработке таблеток тропоксина / Е. Ю. Карбушева, К. В. Алексеев, Е. В. Блынская // Фармация. – 2012. – № 12 – С. 38–40.

43. Кахраманова, С. М. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность Экватора у больных эссенциальной гипертонией / С. М. Кахраманова, А. Б. Бахшалиев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 173. – Прил. 1 : Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи : (материалы конгресса).

44. Кольман-Иванов, Э. Э. Таблеточные машины в медицинской промышленности / Э. Э. Кольман-Иванов. – Москва : Медицина, 1975. – 179 с.

45. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: что нового? / С. А. Жижина [и др.] // Рос. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 20. – С. 1466–1472.

46. Компанцева, Е. В. Разработка состава и технологии таблеток верапамила с контролируемым высвобождением действующего вещества / Е. В. Компанцева, А. М. Шевченко, А. В. Бабьяк // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. - № 3. – С. 17-20.

47. Комплексный наполнитель для прямого прессования на основе лактозы и микрокристаллической целлюлозы / Н. Н. Жуйкова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2010. – Т. 44, № 4. – С. 53–56.

48. Кузнецов, А. В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием // Фармация. – 2002. – Т. 51, № 5. – С. 21–23.

49. Маколкин, В. И. Комбинированная терапия – не только повышение эффективности антигипертензивной терапии, но и удобство для пациентов // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 19–22.

50. Мамонтенко, В. Н. Выбор вспомогательных веществ для получения таблеток-ядер кишечнорастворимых таблеток теофиллина / В. Н. Мамонтенко, Т. А. Грошовый, Ю. Б. Борисенко // Фармация. – 1985. – № 5. – С. 21–24.

51. Минина, С. А. Оптимизация процесса таблетирования пармидина методом прямого прессования / С. А. Минина, С. В. Ешманова // Хим.-фармац. журн. – 1990. – Т. 24, № 8. – С. 67–69.

52. Морозов, С. Н. Эффективность терапии экватором больных с артериальной гипертензией (на примере г. Якутска) / С. Н. Морозов, А. А. Донская, Е. А. Морозова // Якут. мед. журн. – 2008. – Т. 4, № 24. – С. 9–12.

53. Мусин, А. М. Клинико-функциональные и терапевтические аспекты артериальной гипертензии на фоне гипотиреоза тяжелой степени тяжести / А.М. Мусин // Терапевтический вестн. (Алматы). – 2009. – № 3 (23). – С. 359.

54. Натрий-карбоксиметилкрахмал – новое вспомогательное вещество для производства лекарственных препаратов / Т. В. Сухинина [и др.] // Тез. докл. Всесоюзн. научн.-техн. конф. (Харьков, 3–5 окт. 1990 г.). – Харьков, 1990. – С. 138–139.

55. Оганов, Р. Г. Развитие профилактической кардиологии / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2004. – № 3. – С. 10-14.

56. Оптимизация состава и технологии изготовления таблеток хлорпропида с целью повышения их биологической доступности / Б. Л. Молдавер [и др.] // Фармация. – 1985. – № 5. – С. 18–20.

57. Опыт использования комбинированного антигипертензивного препарата Экватор в лечении больных метаболическим синдромом / А. Н. Фурсов [и др.]

др.] // Съезд терапевтов Юга России : сб. тез. – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 90–91.

58. Опыт применения Экватора у больных артериальной гипертензией II и III степени; оценка эффективности и переносимости / В. А. Фомина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 384–385. – Прил. 1 : Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи : (материалы конгресса).

59. Пат. 2483728 Российская Федерация, МПК А61К 31/4422, А61К 31/401, А61К 47/38, А61К 47/04, А61К 47/12, А61К 47/36, А61Р 9/12. Комбинированное гипотензивное средство и способ его получения / Алексеенко П. В., Титов В. В.; заявитель и патентообладатель ООО «Озон». – № 2011139588/15 ; заявл. 29.09.11 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 16.

60. Петров, Ю. А. Технология, стандартизация и перспективы дальнейшего развития таблетированных лекарственных форм // Урал. мед. обозрение. – 2000. – № 1. – С. 63–66.

61. Повышение биодоступности труднорастворимых лекарственных средств на примере гризеофульвина / Г. С. Бабакина [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1991. – Т. 25, № 4. – С. 62–67.

62. Подзолков, В. И. Значение лизиноприла в клинической практике / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 565–568.

63. Пожарицкая, О. Н. Разработка состава, технологии и исследование таблеток этамбена / О. Н. Пожарицкая, С. А. Минина // Фармация. – 1996. – № 5. – С. 7–9.

64. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого прессования / С. В. Емшанова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, № 8. – С. 41–44.

65. Пономарев, В. Д. Математические методы в фармации / В. Д. Пономарев, В. Г. Беликов, Н. И. Коковкин-Щербак. – Москва : Медицина, 1983. – 232 с. : ил.

66. Преображенский, Д. В. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, А. В. Скорик // *Consilium Medicum*. – 2007. – № 11. – С. 38–45.

67. Прищеп, Т. П. Разработка состава, технологии и исследование таблеток эплира / Т. П. Прищеп, В. С. Чучалин, Т. Г. Хоружия // *Фармация*. – 1998. – № 4. – С. 38–40.

68. Протасов, К. В. Фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии у больных высокого сердечно-сосудистого риска / К. В. Протасов, Д. А. Синкевич, А. А. Дзизинский // *Сиб. мед. журн.* – 2009. – № 5. – С. 137–140.

69. Разработка состава и технологии таблеток карведиола / А. П. Зуев [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2003. – Т. 37, № 11. – С. 29–33.

70. Разработка технологии таблеток препаратов гамма-аминомасляной кислоты / Г. П. Вдовина, [и др.] // *Сб. тез. межвузовской и 49-й научн.-практ. конф. профес.-преп. состава, 19–23 апр.* – Пермь, 1993. – С. 26–28.

71. Рудаков, А. В. Лизиноприл в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: фармакоэкономические аспекты // *Клинич. геронтология*. – 2003. – Т. 9, № 7. – С. 37–42.

72. Савенков, М. П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. – 2005. – № 5. – С. 3–6.

73. Селезнев, М. Г. Исследования в области технологий, направленные на повышение стабильности и биодоступности готовых лекарственных форм / М. Г. Селезнев, М. Т. Казакова, М. В. Пахомова // *Актуальные проблемы фармации : сб. науч. тр.* – Барнаул, 1995. – С. 243–248.

74. Смагулова, С. У. Оценка антигипертензивной эффективности препарата Экватор у больных АГ на фоне гипотиреоза / С. У. Смагулова, Л. К. Каражанова, А. М. Мусин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 343–344. – Прил. 1 : Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи : (материалы конгресса).

75. Смехова, И. Е. Процедура биовэйвер для жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов // Фармация. – 2011. – № 4. – С. 10–12.

76. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22–28.

77. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С. А. Сизяков [и др.] // Фармация. – 2008. – № 4 – С. 52–56.

78. Сорока, Н. Ф. Экватор – фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией / Н. Ф. Сорока, Е. С. Бельская // Здоровоохранение (Республика Беларусь). – 2007. – № 7. – С. 17–21.

79. Сравнительная кинетика растворения и биофармацевтические свойства лекарственных средств амлодипина / И. Е. Шохин [и др.] // Фармация. – 2010. – № 5. – С. 13–15.

80. Сравнительная оценка биодоступности таблеток натрия парааминосалицилата в опытах *in vivo* / А. Д. Таджиева [и др.] // Фармация. – 1989. – № 3. – С. 71–72.

81. Сравнительная оценка острой токсичности лекарственных препаратов лизиноприла разных производителей / Е. Н. Иванцов [и др.] // Перм. мед. журн. – 2012. – Т. 29, № 1. – С. 86–89.

82. Стрилец, О. П. Научное и экспериментальное обоснование состава и технологии комбинированных таблетированных лекарственных форм антиги-

пертензивного действия [Электронный ресурс] : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / О. П. Стрилец. – Харьков, 2013. – 45 с. – Режим доступа : <http://www.dspace.ukrfa.kharkov.ua/handle/123456789/3059>.

83. Стыскин, Е. Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Е. Л. Стыскин, Л. Б. Ициксон, Е. В. Брауде. – Москва : Химия, 1986. – 288 с.

84. Тагиева, Э. И. Оптимизация технологии таблеток соламида / Э. И. Тагиева, М. У. Усаббаев, Н. С. Файзуллаева // Хим.-фармац. журн. – 2002. – Т. 36, № 3. – С. 54–56.

85. Тенцова, А. И. Биологическая доступность и методы ее определения / А. И. Тенцова, Г. С. Киселева // Фармация. – 1989. – № 2. – С. 10–14.

86. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов : (обзор) / И. Е. Смехова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1(2). – С. 50–61.

87. Тюренкова, В. Ф. Совершенствование технологии таблеток ферроцирона / В. Ф. Тюренкова, Н. М. Фульчикова, Л. Д. Агеева // Фармация. – 1991. – № 6. – С. 14-48.

88. Фильчикова, Н. М. Изучение влияния различных модификаций ферроцирона на качество таблеток ядер / Н. М. Фильчикова, В. Ф. Турецкова // Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики : тез. докл. науч.-практ. конф. – Курск, 1991. – Ч.1. – С. 115–116.

89. Цветкова, О. А. Эффективность и безопасность лизиноприла / О. А. Цветкова // Рос. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 16. – С. 1190–1195.

90. Чижова, Д. А. Высвобождение веществ из твердых дозированных лекарственных форм / Д. А. Чижова, Н. Д. Бунятян, Г. Ф. Василенко // Фармация. – 2008. – № 2. – С. 50–52.

91. Шевченко, О. П. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии амлодипином и лизиноприлом при метаболическом синдроме /

О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, С. А. Савельева // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 4. – С. 54–59.

92. Эпштейн, Н. А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе // Хим.-фармац. журн. – 2004. – № 4. – С. 40–56.

93. Эффективность и безопасность лизиноприла в клинической практике [Электронный ресурс] / Г. Н. Гороховская [и др.]. – Электрон. дан. – // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – Режим доступа : <http://www.lvrach.ru/2008/06/5416849>.

94. Эффективность комбинированной гипотензивной терапии при лечении больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением / С. О. Цой [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 335.

95. A comparative release study of lisinopril from different vehicles / S. A. Nayak [et al.] // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 213–218.

96. Agardh, C. D. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine / C. D. Agardh [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 185–192.

97. Agrawal, Y. R. Effect of binders on sulfadimetasole tablets / Y. R. Agrawal, K. Pracasam // I. Pharm. Sci. – 1988. – Vol. 77, № 10. – P. 885–888.

98. Aly, S. Drug excipient interaction. Affect of adsorption of oxytetracycline hydrochloride by some tablet excipients on the dissolution profile of the tablets / S. Aly, O. K. Udeala // Sci. Techn. Pract. Pharm. – 1987. – Vol. 3, № 1. – P. 23–27.

99. Aly, S. Evaluation of polyethylene glycol as a binder for direct compression tablet systems / S. Aly, S. Megwa // Sci. Techn. Pharm. – 1988. – Vol. 4, № 9–10. – P. 760–763.

100. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation / G. Mancia [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 95, № 6. – P. 1464–1470.

101. Analysis of hypotensive compounds occurring in complex agents. Review / M. Stolarczyk [et al.] // *Acta Poloniae Pharm. Drug Res.* – 2010. – Vol. 67, № 5. – P. 441–454.

102. Analytical profiles of drug substances and excipients [Electronic resource] – San Diego, 1992. – Vol. 21. – P. 268–270. – Режим доступа : http://books.google.ru/books?id=3mP9TYffnewC&pg=PA269&lpg=PA269&dq=li-sinopril+diketopiperazine&source=bl&ots=_YN3WzOg-D&sig=Rs6wXjOdQfChXZGxKfMYO3O3uDM&hl=ru&sa=X&ei=F4thUqH7A8b54QTLh4D4Bg&ved=0CCYQ6AEwADgU#v=onepage&q=lisinopril%20diketopiperazine&f=false.

103. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs up-titration of lisinopril: the AMAZE trials / J. L. Izzo, M. S. Weinberg, J. W. Hainer [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2004. – Vol. 6 (9). – P. 485–493.

104. Armayor, G. M. Lisinopril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor / G. M. Armayor, L. M. Lopez // *Drug Intell. Clin. Pharm.* – 1988. – Vol. 22, № 5. – P. 365–372.

105. Arslanagic, A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients / A. Arslanagic, I. Zulic, A. Bajraktarevic // *Med. Arh.* – 2005. – Vol. 59, № 6. – P. 346–348.

106. Arslanagic, A. The effect of lisinopril and amlodipine treatment on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / A. Arslanagic, A. Bajraktarevic // *Med. Arh.* – 2006. – Vol. 60, № 6 (Suppl. 2). – P. 71–73.

107. Asad, R. Spectrophotometric determination of lisinopril in pure and pharmaceutical formulations / R. Asad, M. A. Tariq, U. R. Atta // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1055–1059.

108. Babu, K. A. Simultaneous estimation of ramipril and amlodipine in pharmaceutical dosage form by RP-HPLC method / K. A. Babu, G. V. Kumar, L. Sivasubramanian // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 3, Issue 4. – P. 196–198.

109. Basavaiah, K. Titrimetric assay of lisinopril in aqueous and non-aqueous media / K. Basavaiah, K. Tharpa, K. B. Vinay // *Eclética Química*. – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 7–14.

110. Bioviability of glibenclamide tablets / E. C. Signoretti [et al.] // *Farmaco*. – 1985. – Vol. 40, № 5. – P. 141–145.

111. Bonazzi, D. Analysis of ACE inhibitors in pharmaceutical dosage forms by derivative UV spectroscopy and liquid chromatography (HPLC) / D. Bonazzi, R. Gotti, V. Andrisano // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1997. – 16 (3). – P. 431–438.

112. Chaturvedi, N. Randomised placebocontrolled trial of lisinopril in normotensive patients with insulindependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349, № 9068. – P. 1787–1792.

113. Chaudhari, B. G. Development and validation of dual wavelength spectrophotometric method for simultaneous estimation of amlodipine besylate and enalapril maleate in combined dosage form // *Int. J. Pharm., Chem. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 626–632.

114. Chaudhari, B. G. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of enalapril maleate and amlodipine besylate in combined dosage form // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 2(9). – P. 54–57.

115. Chauhan, V. A validated RP-HPLC method for simultaneous estimation of amlodipine and lisinopril in pharmaceutical dosage form // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2011. – Vol. 2, № 7. – P. 1712–1715.

116. Chromatographic analysis of lisinopril, hydrochlorothiazide and their impurities in tablets [Electronic resource] / B. Jančić [et al.] – Режим доступа : www.magum.hacettepe.edu.tr/mcrd/pdf/P75.pdf.

117. Chrysant, S. G. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154, № 7. – P. 737–743.

118. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning / R. E. Gosselin [et al.] – 4th ed. – Baltimore : Williams and Wilkins, 1975. – 427 p.

119. Combination of lisinopril and nifedipine. GITS increases blood pressure control compared with single drugs in essential hypertensive patients / S. Taddei [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Vol. 41, Issue 4. – P. 579–585.

120. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group / M. Packer [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 23. – P. 2312–2318.

121. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study / E. Malacco [et al.] // Clin. Ther. – 2004. – Vol. 26, № 6. – P. 855–865.

122. Daharwal, S. J. Methods of estimation of multi-component formulations: a review [Electronic resource] / S. J. Daharwal, G. Garg, R. B. Saudagar // Pharmaceutical Information. – 2006. – Vol. 4, № 3. – Режим доступа : <http://www.pharmainfo.net/re-views/methods-estimation-multi-component-formulations-review>.

123. Dalhof, B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / B. Dalhof, K. Pennert, L. Hansson // Am. J. Hypertens. – 1992. – Vol. 5. – P. 95–110.

124. Danaei, G. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 568–577.

125. Determination of lisinopril in dosage forms and spiked human plasma through derivatization with 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl) fol-

lowed by spectrophotometry or HPLC with fluorimetric detection / A. A. El-Amam, [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2004. – Vol. 34, № 1. – P. 35–44.

126. Development and validation of a stability indicating HPLC method for determination of lisinopril, lisinopril degradation product and parabens in the lisinopril extemporaneous formulation / C. A. Beasley [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2005. – Vol. 37, № 3. – P. 559–567.

127. Diamant, M. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring / M. Diamant, H. H. Vincent // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13, № 6. – P. 405–412.

128. Effect of candesartan and lisinopril alone and in combination on blood pressure and microalbuminuria / T. Morgan [et al.] // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 64–71.

129. Effect of carvedilol, lisinopril and their combination on vascular and cardiac health in patients with borderline blood pressure: the DETECT Study / S. M. Saul [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27 (6). – P. 362–367.

130. Effect of combining extended-release carvedilol and lisinopril in hypertension: results of the COSMOS study / G. L. Bakris [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2010. – Vol. 12 (9). – P. 678–686.

131. Effectiveness of combined therapy at set doses in a cohort of hypertensive patients not controlled by single therapy / O. Vegazo Garci [et al.] // *Aten Primaria.* – 2003. – Vol. 28, № 31 (Suppl 3). – P. 163–169.

132. El-Yazbi, F. A. Spectrophotometric and spectrofluorometric methods for the assay of lisinopril in single and multicomponent pharmaceutical dosage forms / F. A. El-Yazbi, H. H. Abdine, R. A. Shaalan // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1999. – Vol. 19, № 6. – P. 819–827.

133. Erk, N. Comparison of high-performance liquid chromatography and absorbance ratio methods for the determination of hydrochlorothiazide and lisinopril in pharmaceutical formulations / N. Erk, M. Kartal // *Anal. Lett.* – 1999. – Vol. 32, № 6. – P. 1131–1141.

134. Esra, S. A. A new spectrofluorimetric method for the determination of lisinopril in tablets / S. A. Esra, E. Lale, S. Olcay // *Farmaco*. – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 165–168.

135. EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351, № 9095. – P. 28–31.

136. European Pharmacopoeia. [Electronic resource] // European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe. – 7th ed. – Strasbourg, 2010. – Режим доступа : <http://online6.edqm.eu/ep702/#results/>.

137. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension / M. U. Naidu [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2000. – Vol. 76, № 896. – P. 350–353.

138. Evoifason, R. Grospovidone: position in granulate and disintegration // *Pharmazie*. – 1999. – Vol. 54, № 12. – P. 945–949.

139. Farsang, C. A HAMLET Vizsgalok nevében. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonysaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei. [Advantages of lisinopril amlodipin fix combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipin 5 mg and lisinopril 10 mg administrated separately and in combination in hypertension] // *Hypertonia es nephrologia*. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 72–78.

140. Feile, I. Search for lactose substitutes [Electronic resource] / I. Feile, R. Whiteside, R. Vollmer // *JRS Pharma*. – 2007. – Режим доступа : http://www.jrspharma.de/Pharma/wDeutsch/PDF/Poster_Lactose_0603.pdf.

141. Fixed combination lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension: an opened, multicentre, prospective clinical trial / V. Gerc [et al.] // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2007. – Vol. 7 (4). – P. 377–382.

142. Garg, R. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials / R. Garg, S. Yusuf // *J. Am. Med. Assoc.* – 1995. – Vol. 273, № 18. – P. 1450–1456.

143. GISSI-3 Investigators Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial / G. Pedrazzini [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155, № 2. – P. 388–394.

144. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343, № 8906. – P. 1115–1122.

145. Global Health Observatory [Electronic resource] // World Health Organization. – Geneva, 2011. – Режим доступа : <http://www.who.int/gho>.

146. Gopani, K. H. Application of high performance thin layer chromatography densitometry for the simultaneous determination of amlodipine besilate and lisinopril in bulk drug and tablet formulation / K. H. Gopani, S. S. Havele, S. R. Dhaneshwar // *Int. J. Pharm. Tech.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 2353–2367.

147. Gopani, K. H. Comparative evaluation study on different brands of lisinopril tablet using HPLC and UV spectrophotometer / K. H. Gopani, S. S. Havele, S. R. Dhaneshwar // *J. Nat. Sci. Res.* – 2012. – Vol. 2, № 7. – P. 18–25.

148. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – 25 (6). – P. 1105–1187.

149. Hasznos, L. The effect of drug load, type of microcrystalline cellulose and lactose particle size on selected pellet characteristics // *Pharmazie*. – 1998. – Vol. 53, № 6. – P. 423.

150. ICH. Q2B: Validation of Analytical Procedures: Methodology and Availability [Electronic resource] / International Conference on Harmonization .- 1996. – Режим доступа : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf.

152. Inhibition of rabbit lung angiotensin-converting enzyme by N-alpha-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]L-alanyl-L-proline and N-alpha-[(S)-1-carboxy-3-phenyl-propyl]L-lysyl-L-proline / H.G. Bull [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260, № 5. – P. 2952–2962.

153. Investigation of forced and total degradation products of amlodipine besylate by liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry [Electronic resource] / Stoilković Z. Ž., Jadranin V. B., Durić S. Lj. [et al.]. – Режим доступа : <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/1451-9372/2014%20OnLine-First/1451-93721300011S.pdf>

154. Isocratic reverse phase high performance liquid chromatographic estimation of ramipril and amlodipine in pharmaceutical dosage form / A. M. Kumar [et al.] // *J. Adv. Pharm. Edu. Res.* – 2012. – Vol. 2 (3). – P. 137–145.

155. Joshi, H. V. New spectrophotometric methods for simultaneous determination of amlodipine besylat and lisinopril in tablet dosage forms / H. V. Joshi, J. K. Patel // *J. App. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 1, № 6. – P. 162–164.

156. Kata, M. Production and investigation of tablets containing furosemide and β -cyclodextrin / M. Kata, L. Haragh, K. Pintye-Hodi // *Acta Pharm. Hung.* – 1990. – Vol. 60, № 1. – P. 40–45.

157. La resorption des médicaments par voie orale: tes facteurs influencant ce processus / I. Jensen [et al.] // *Farmaco Ed. Pract.* – 1986. – Vol. 41, № 4. – P. 113–146.

158. Lisinopril // United States Pharmacopoeia =USP-32 : National Formulary 27, The United States Pharmacopoeial Convention. – Rockville, 2010. – P. 2794.

159. Lisinopril hydrate // Japanese pharmacopoeia. –16th edition. Pharmaceutical and medical device regulatory science society of Japan. – Tokyo, 2011. – P. 1041–1042.

160. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients / I. Os [et al.] // J. Hypertens. – 1991. – Vol. 9, № 12. – P. 1097–1104.

161. Lisinopril tablets // Japanese pharmacopoeia. – 16th edition, Pharmaceutical and medical device regulatory science society of Japan. – Tokyo, 2011. – P. 1042–1043.

162. Lisinopril tablets // United States Pharmacopoeia =USP-32 : National Formulary 27, The United States Pharmacopoeial Convention. – Rockville, 2010. – P. 2796.

163. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebocontrolled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group / E. Reisin [et al.] // Hypertension. – 1997. – Vol. 30, № 1 (Pt. 1). – P. 140–145.

164. Lisinopril versus placebo in the treatment of heart failure: the Lisinopril Heart Failure Study Group / B. Beller [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 1995. – Vol. 35, № 7. – P. 673–680.

165. Lisinopril and associated names. Evaluation of Medicines for Human Use. Annex III. Summary of product characteristics, labeling and package leaflet // European Medicines Agency. – 2008. – P. 8-31.

166. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial / W. F. Terpstra [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19, № 2. – P. 303–309.

167. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / C. D. Furberg [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 293–294.

168. McInnis, G. T. Size is not everything: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Brit. J. Diabetes Vasc. Disease.* – 2003. – № 3. – P. 263–267.

169. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine or lisinopril as initial treatment for hypertension: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) diabetes care / H. R. Black [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 353–360.

170. Muiesan, L. Effect of treatment on flow depended vasodilatation of the brachial artery in essential hypertension / L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro // *Hypertens.* – 1999. – Vol. 33. – P. 575–580.

171. Nafisur, R. Optimized and validated spectrophotometric methods for the determination of lisinopril in pharmaceutical formulations using ninhydrin and ascorbic acid / R. Nafisur, S. Manisha, H. Md. Narsul // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1001–1009.

172. New fluorimetric method development for lisinopril by condensation / C. M. Jamakhandi [et al.] // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 209–211.

173. New fluorimetric method of determination for lisinopril dosage forms / C.M. Jamakhandi [et al.] // *Int. J. Pharm. Sci. and Drug Res.* – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 182–187.

174. Newer spectrophotometric method of determination for lisinopril dosage forms / C. M. Jamakhandi [et al.] // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 255–257.

175. Okin, P. M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events // *J. Am. Med. Assn.* – 2004. – Vol. 292, № 19. – P. 2343–2349.

176. Ompay, A. Evaluation of microcrystalline cellulose as glidans / A. Ompay, P. Ompay // *Ind. I. Pharm. Sci.* – 1986. – Vol. 48, № 1. – P. 20–22.

177. Paraskevas, G. Spectrophotometric determination of lisinopril in tablets using 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene reagent / G. Paraskevas, J. Atta-Politou, M. Koupparis // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 29, № 5. – P. 865–872.

178. Parving, H. H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy // *J. Diabetes Complications.* – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 133–135.

179. Placebocontrolled study of lisinopril in congestive heart failure: a multi-centre study / J. P. Chalmers [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 9 (Suppl. 3). – P. S89–S97.

180. Prasad, C. V. N. Simultaneous determination of amlodipine-enalapril maleate and amlodipine-lisinopril in combined tablet preparations by derivative spectrophotometry / C. V. N. Prasad, R. N. Saha, P. Parimoo // *Pharmacy and Pharmacology Communications.* – 1999. – Vol. 5, Issue 6. – P. 383–388.

181. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents / D. Pall [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2006. – Vol. 147, № 32. – P. 1505–1511.

182. Quantitative evaluation of tablet sticking. Anti-adherent properties of some tablet lubricants / F. Lapeyre [et al.] // *Sci. Techn. Prat. Pharm.* – 1988. – Vol. 4, № 2. – P. 106–110.

183. Rahman, N. Application of pi-acceptors to the spectrophotometric determination of lisinopril in commercial dosage forms / N. Rahman, N. Anwar, M. Kashif // *Farmaco.* – 2005. – Vol. 60. – P. 605–611.

184. Rahman, N. Spectrophotometric determination of lisinopril in commercial dosage forms using N-bromosuccinimide and chloranil / N. Rahman, M. R. Siddiqui, S. N. H. Azmi // *Chem. Anal.* – 2007. – Vol. 52. – P. 465–480.

185. Rajasekaran, A. Spectrophotometric determination of lisinopril in pharmaceutical formulations / A. Rajasekaran, S. Udayavani // *J. Indian Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 78. – P. 485–486.

186. Raju, V. B. Novel validated RP-HPLC method for the simultaneous estimation of lisinopril and amlodipine in bulk and tablet dosage form / V. B. Raju, L. A. Rao // *Int. J. Pharm. Chem. Bio. Sci.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 32–37.

187. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study / L. Hansson [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, № 9192. – P. 1751–1756.

188. Rapid spectrofluorimetric determination of lisinopril in pharmaceutical tablets using sequential injection analysis / K. C. Zacharis [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2004. – Vol. 379, № 5–6. – P. 759–763.

189. Rathee, P. Simultaneous estimation of amlodipine besylate and lisinopril dehydrate as A.P.I. and in tablet dosage forms by modified form of simultaneous equation method using derivative UV-spectrophotometry / P. Rathee, S. Rathee, V. Kumar // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 556–562.

190. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group / B. R. Davis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – 9(4) (Pt. 1). – P. 342–360.

191. Reproducibility and clinical value of the trough-to-peak ratio of the antihypertensive effect: evidence from the sample study / S. Omboni [et al.] // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32, № 3. – P. 424–429.

192. Reversed phase liquid chromatographic conditions for simultaneous determination of antihypertensive formulation / S. Joshi [et al.] // Asian J. Pharm. – 2009. – Vol. 3, Issue 4. – P. 274–277.

193. RP-HPLC method for development and validation of lisinopril tablets / P. Divyakant [et al.] // Int. J. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 16–23.

194. Senjkovic, R. Cellulose acetate phthalate and hydroxypropyl methylcellulose phthalate as binders in tablet formulation / R. Senjkovic, M. Becirevic // Pharm. Industr. – 1989. – Vol. 51, №1. – P. 102–105.

195. Simpson, K. Lisinopril: review of its use in congestive heart failure / K. Simpson, B. Jarvis // Drugs. – 2000. – Vol. 59, № 5. – P. 1149–1167.

196. Simultaneous estimation of ramipril and amlodipine by UV spectrophotometric method / P. R. Patil [et al.] // Res. J. Pharm. Tech. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 304–307.

197. Simultaneous spectrophotometric estimation of lisinopril anhydrate and s-amlodipine besylate in pharmaceutical dosage form / L. P. Kothapalli [et al.] // Int. J. Inst. Pharm. Life Sci. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 85–93.

198. Determination of amlodipine in human plasma by electrospray ionization LC-MS/MS method: validation and its stability studies / A. Sirikatiham, K. Panrat, N. Tanmanee // Songklanakarin J. Sci. Technol. – 2008. – Vol. 30, № 4. – P. 455–462.

199. Song, J. C. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update / J. C. Song, C. M. White // Clin. Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 41, № 3. – P. 207–224.

200. Spectrophotometric and polarographic determination of enalapril and lisinopril using 2,4-dinitrofluorobenzene / O. A. Razak [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 701–711.

201. Spectrophotometric determination of lisinopril dosage form by condensation reaction / C. M. Jamakhandi [et al.] // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 185–187.

202. Spectrophotometric determination of lisinopril in pharmaceuticals using ninhydrin – a modified approach / K. Basavaiah [et al.] // *J. Food Drug Anal.* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 93–99.

203. Spectrophotometric, spectrofluorimetric and LC determination of lisinopril / A. El-Gindy, [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2001. – Vol. 25, № 5–6. – P. 913–922.

204. Sustained release isoniasid tablets. 1.- Formulation and in vitro eralation / F. Bulut-Oner [et al.] // *Farmaco.* – 1989. – Vol. 44, № 7. – P. 739–752.

205. Szabo-Revenz, P. Avicel PN 101 mikrokristallyos celluloz dezintegráló es szilardsagnovelo hatasanak tanulmanyozosa / P. Szabo-Revenz, K. Pintyene Hodi, M. Miseta // *Acta Pharm. Hung.* – 1986. – Vol. 56, № 4. – P. 165–173.

206. Szabo-Revenz, P. Untersuchung der Verwendbarkeit von mikrokristallinen Cellulosen bei der Herstellung von Phenobarbital - Tabletten. 2. Mitt.: Einfluss von Avicel PN 101 and Meisstarke auf die Parameter der tabletten / P. Szabo-Revenz, K. Peto, K. Pintyene Hodi // *Pharm. Industr.* – 1986. – Bd. 48. – № 3. – P. 89–295.

207. Targeting albumin excretion rate in the treatment of the hypertensive diabetic patient with renal disease / M. J. Krimholtz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – № 16, Suppl. 1. – P. 42–47.

208. Tarimci, N. Studies on ciclodextrinpolimer. Part 1: The effect of CDP on indometacin tablet formulation / N. Tarimci, N. Celebi // *Pharmazie.* – 1988. – Vol. 43, № 5. – P. 323–325.

209. Tedesco, M. A. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients / M. A. Tedesco, F. Natale, R. Calabrò // *J. Clin. Hypertens.* – 2007. – Vol. 8, № 9. – P. 634–641.

210. Terrence, D. R. Nisoldipine CC and lisinopril alone or in combination for treatment of mild to moderate systemic hypertension/ D. R. Terrence, J. G. Fodor // *Cardiovasc. Drugs and Ther.* – 1997. – Vol. 11, Issue 4. – P. 581–590.

211. The antihypertensive response to lisinopril: the effect of age in a predominantly black population / D. M. Cummings [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1989. – № 29. – P. 25–32.

212. Thind, G.S. Angiotensin converting enzyme inhibitors: comparative structure, pharmacokinetics, and pharmacodynamics // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1990. – Vol. 4, № 1. – P. 199–206.

213. Tzvetkova, D. HPLC analysis of lisinopril in tablets / D. Tzvetkova, D. Obreshkova, Iv. Pencheva // *Acta Pharm. Turcia.* – 2005. – Vol. 47. – P. 179–187.

214. Validation of an analytical procedure for simultaneous determination of hydrochlorothiazide, lisinopril, and their impurities / D. Ivanović [et al.] // *Acta Chrom.* – 2007. – № 18. – P. 143–156.

215. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial / J. Menne [et al.] // *Hypertens.* – 2008. – Vol. 26 (9). – P. 1860–1867.

216. Wang, S. L. Thermal-dependent dehydration process and intramolecular cyclization of lisinopril dehydrate in the solid state / S. L. Wang, S. Y. Lin, T. F. Chen // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol. 48, № 12. – P. 1890–1893.

217. Wong, L. W. Effect of particle shape on the mixing of powders / L. W. Wong, N. Pilpel // *Int. Pharm. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 42, № 1. – P. 1–6.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 69

Результаты анализа таблеток лизиноприла 5 мг в процессе хранения в контурных ячейковых упаковках из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблеток, г	Растворение, %	Посторонние примеси			Количественное определение, мг/табл.
						Лизиноприла дикетопиперазина, %	Единичной, %	Сумма, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Требования ФСП									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,09-0,11	Не менее 70	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,5-5,5
Фактические данные									
Эксперим. 01012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,099	98,16	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	92,20	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,2
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,091	90,08	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	86,34	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0

Продолжение таблицы 69

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 01012009	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,100	83,95	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,094	79,91	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,8
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,092	75,63	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9
Эксперим. 02012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,098	95,68	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,3
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	93,85	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,2
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,093	89,45	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,101	82,29	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,106	80,03	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,2
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,099	77,31	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9

Продолжение таблицы 69

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	74,21	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,8
Эксперим. 03012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	96,49	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,100	93,15	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,099	89,28	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,101	85,55	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,8
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,103	81,67	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	77,71	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,8
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	77,08	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,8

Продолжение таблицы 69

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 04012009	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	98,33	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,1
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,103	95,29	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,2
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,100	91,68	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,1
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	86,22	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,0
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	82,67	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,0
	2,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,094	78,99	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,9
	3	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	75,37	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,8
Эксперим. 05012009	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	98,34	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,8
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,105	94,49	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,1

Окончание таблицы 69

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 05012009	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,101	90,06	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,0
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,099	87,33	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,9
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	84,03	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,8
	2,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,098	79,99	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,9
	3	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	76,11	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,9

Таблица 70

Результаты анализа таблеток лизиноприла 10 мг в процессе хранения в контурных ячейковых упаковках из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблеток, г	Растворение, %	Посторонние примеси			Количественное определение, мг/табл.
						Лизиноприла дикетопиперазина, %	Единичной, %	Сумма, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Требования ФСП									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,185 - 0,215	Не менее 70	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,0- 11,0
Фактические данные									
Эксперим. 01012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,205	98,62	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,7
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,206	94,30	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,9
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	91,08	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,1
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,204	87,13	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,2

Продолжение таблицы 70

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 01012009	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	83,89	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,9
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	80,24	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,7
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	76,55	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,8
Эксперим. 02012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	95,64	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,1
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	93,11	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,0
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,196	90,23	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,2
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	86,89	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,9
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	83,17	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,7
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,197	79,85	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,1

Продолжение таблицы 70

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,195	76,01	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	9,7
Эксперим. 03012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	96,84	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,4
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	92,76	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,2
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	89,08	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,5
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	85,62	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,3
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,197	82,04	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,2
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	80,00	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,3
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	76,35	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	10,2

Продолжение таблицы 70

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 04012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	96,51	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,3
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	92,80	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,3
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	88,39	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,0
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	84,77	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,9
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	80,32	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,1
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	76,10	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,1
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	74,22	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,7
Эксперим. 05012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	95,48	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,5
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	92,85	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,2

Окончание таблицы 70

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 05012009	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	88,97	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,3
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	84,31	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,0
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	81,27	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,9
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,197	77,35	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,9
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	75,54	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,1

Таблица 71

Результаты анализа таблеток лизиноприла 20 мг в процессе хранения в контурных ячейковых упаковках из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблеток, г	Растворение, %	Посторонние примеси			Количественное определение, мг/табл.
						Лизиноприла дикетопиперазина, %	Единичной, %	Сумма, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Требования ФСП									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,38-0,42	Не менее 70	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	18,0-22,0
Фактические данные									
Эксперим. 01012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	96,68	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,6
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,408	93,35	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,3
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,406	91,08	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,7
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	87,94	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,0

Продолжение таблицы 71

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 01012009	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,406	84,34	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,9
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	81,03	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,8
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,404	78,30	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,6
Эксперим. 02012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,412	94,91	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,6
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,416	92,34	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,7
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,413	89,04	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,4
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,414	85,61	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,5
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,411	81,88	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,4
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,412	78,25	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,7

Продолжение таблицы 71

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,410	75,63	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,8
Эксперим. 03012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,406	95,07	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,7
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	92,38	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,3
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	89,99	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,8
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,408	86,60	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	83,28	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,7
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	79,83	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,4
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	77,05	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,3

Продолжение таблицы 71

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 04012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	93,87	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,5
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	91,04	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,8
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	88,37	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,4
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	85,60	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,3
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,400	82,34	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,6
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	80,62	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,8
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	77,68	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,4
Эксперим. 05012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	94,62	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,8
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,397	90,82	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	21,0

Окончание таблицы 71

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 05012009	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	87,34	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,9
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	84,93	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	21,3
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	81,61	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	21,0
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,396	77,60	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	21,1
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	75,08	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	21,0

Таблица 72

Результаты анализа таблеток лизиноприла 5 мг в процессе хранения в банках полимерных в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблеток, г	Растворение, %	Посторонние примеси			Количественное определение, мг/табл.
						Лизиноприла дикетопиперазина, %	Единичной, %	Сумма, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Требования ФСП									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,09-0,11	Не менее 70	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,5-5,5
Фактические данные									
Эксперим. 01012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,099	98,16	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	95,33	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,2
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	91,28	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	86,81	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0

Продолжение таблицы 72

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 01012009	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	82,89	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	78,64	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,094	75,31	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
Эксперим. 02012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,098	95,68	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,3
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	91,20	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	88,15	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,2
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	84,62	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,094	80,06	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	77,59	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,2

Продолжение таблицы 72

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	74,27	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
Эксперим. 03012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	96,49	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	92,68	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,101	89,32	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,1
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	86,58	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,9
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,100	82,61	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	5,0
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,101	78,29	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,8
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,099	75,61	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	4,8

Продолжение таблицы 72

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 04012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,097	98,33	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,1
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	95,03	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,0
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	91,48	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,2
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	88,19	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,0
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	84,27	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,9
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	80,99	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,9
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,095	76,55	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,8
Эксперим. 05012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,096	98,34	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,8
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,104	94,3	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,0

Окончание таблицы 72

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 05012009	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,103	90,89	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	5,0
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	86,52	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,9
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,102	83,31	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,8
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,101	80,02	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,8
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,099	75,91	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	4,7

Таблица 73

Результаты анализа таблеток лизиноприла 10 мг в процессе хранения в банках полимерных в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблеток, г	Растворение, %	Посторонние примеси			Количественное определение, мг/табл.
						Лизиноприла дикетопиперазина, %	Единичной, %	Сумма, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Требования ФСП									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,185 - 0,215	Не менее 70	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,0- 11,0
Фактические данные									
Эксперим. 01012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,204	98,62	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,7
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	95,31	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,8
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	91,85	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,9
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	87,26	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,8

Продолжение таблицы 73

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 01012009	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	84,02	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,7
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	80,67	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,6
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	76,55	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,6
Эксперим. 02012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	95,64	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,1
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	93,25	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,3
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	89,94	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,2
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	86,21	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,0
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	83,01	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,9
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	80,22	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,7

Продолжение таблицы 73

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	77,69	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,5
Эксперим. 03012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	96,84	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,4
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	93,15	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,4
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	89,79	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,2
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	86,48	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	10,1
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	83,12	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,9
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	79,99	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,7
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	75,61	не более 1,5	не более 0,3	не более 2,0	9,7

Продолжение таблицы 73

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 04012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	96,51	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,3
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	93,33	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,3
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	90,50	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,2
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	86,31	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,1
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	83,97	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,9
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	80,26	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,8
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	77,96	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,9
Эксперим. 05012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	95,48	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,5
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	92,62	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 05012009	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	89,38	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,4
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	86,74	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,3
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	83,14	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,2
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	79,89	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	10,0
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	75,66	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	9,9

Таблица 74

Результаты анализа таблеток лизиноприла 20 мг в процессе хранения в банках полимерных в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблеток, г	Растворение, %	Посторонние примеси			Количественное определение, мг/табл.
						Лизиноприла дикетопиперазина, %	Единичной, %	Сумма, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Требования ФСП									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,38-0,42	Не менее 70	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	18,0-22,0
Фактические данные									
Эксперим. 01012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	96,68	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,6
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,407	93,58	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,4
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,409	91,09	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,3
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,404	88,64	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,5

Продолжение таблицы 74

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 01012009	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	84,93	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,2
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	81,11	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,0
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,407	77,48	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	18,7
Эксперим. 02012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,412	94,91	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,6
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,410	90,55	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,7
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,415	87,31	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,4
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,413	83,76	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	20,0
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,409	80,01	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,8
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,411	77,62	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,413	74,12	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,6
Эксперим. 03012009	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,406	95,07	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,7
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,400	92,81	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,5
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	89,47	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,2
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	85,29	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,3
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	81,52	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	19,0
	2,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,407	77,66	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	18,9
	3	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,408	74,14	не более 1,5	не более 0,5	не более 2,0	18,5

Продолжение таблицы 74

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эксперим. 04012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	93,87	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,5
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,407	90,25	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,2
	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,406	86,79	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,3
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	83,62	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	19,7
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,409	80,07	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	19,5
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	76,24	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	19,4
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	73,15	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	19,1
Эксперим. 05012009	0	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	94,62	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,8
	0,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	91,20	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,6

Окончание таблицы 74

Эксперим. 05012009	1	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	88,74	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,3
	1,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,399	84,96	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	19,9
	2	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,400	81,65	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	20,1
	2,5	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	78,49	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	19,5
	3	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	74,16	не более 0,3	не более 0,5	не более 1,0	19,2

Таблица 75

Результаты исследования стабильности таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг в процессе хранения в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблетки, г	Растворение, %		Посторонние примеси, %						Количество содержания, мг/табл.	
					Амлодипин	Лизиноприл	Неидентифицированной примеси	Лизиноприла дикетопиперазина	Продуктов разложения лизиноприла	Продукта окисления амлодипина	Продуктов разложения амлодипина	Суммарное содержание	Амлодипин	Лизиноприл
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Требование ФСП														
	2	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,185 - 0,215	Не менее 70		Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,5 - 5,5	9,0 - 11,0
Фактические данные														
Эксперим. 01062010	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	96,23	99,64	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	9,8
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	92,68	97,21	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	9,9

Продолжение таблицы 75

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 01062010	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	91,05	95,68	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	10,2
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	88,79	93,08	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	10,3
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,197	86,24	91,50	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	9,9
Эксперим. 02062010	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,205	97,34	99,34	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,3	10,5
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,206	95,81	98,05	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,1	10,3
	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	94,06	96,62	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,3	10,2

Продолжение таблицы 75

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 02062010	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,209	92,70	95,11	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,4	10,5
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,205	89,75	93,79	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,2	10,3
Эксперим. 03062010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,195	94,13	95,37	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,8
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	92,96	93,82	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,7	9,6
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,193	90,81	92,04	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,7
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,196	88,23	90,68	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,9

Продолжение таблицы 75

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 03062010	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	86,12	89,31	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,6	9,6
	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	95,16	98,91	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	10,2
Эксперим. 04062010	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	93,48	97,03	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,2	9,9
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	91,86	95,18	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,1	10,3
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	89,47	93,76	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	9,9
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,205	88,25	91,14	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	9,7
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	86,12	89,31	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,6	9,6

Окончание таблицы 75

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 05062010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	96,81	98,97	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,7	9,6
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	95,03	97,31	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	9,9
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,194	93,26	95,68	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	10,1
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	90,84	93,89	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,8
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	88,62	91,77	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	10,1

Таблица 76

Результаты исследования стабильности таблеток Де-Криз® 5 мг + 10 мг в процессе хранения банках полимерных в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблеток, г	Растворение, %		Посторонние примеси, %						Количественное содержание, мг/табл.	
					Амлодипин	Лизиноприл	Неидентифицированной примеси	Лизиноприла дикетопиперазина	Продуктов разложения лизиноприла	Продукта окисления амлодипина	Продуктов разложения амлодипина	Суммарное содержание	Амлодипин	Лизиноприл
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Требование ФСП														
	2	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,185 - 0,215	Не менее 70		Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 0,1	Не более 0,5	Не более 0,1	Не более 2,0	4,5 – 5,5	0,11 – 0,6
Фактические данные														
Эксперим. 01062010	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	96,23	99,64	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	9,8
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,196	94,38	98,13	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,2	10,1

Продолжение таблицы 76

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 01062010	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	92,05	96,57	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,3	10,2
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	89,37	95,08	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,8
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	86,14	93,49	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,7
Эксперим. 02062010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,205	97,64	99,34	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,3	10,5
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	95,12	98,97	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,4	10,2
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,206	92,83	97,26	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,1	10,6

Продолжение таблицы 76

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 02062010	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	90,17	95,61	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,3	10,2
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	88,06	94,22	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,3	10,4
Эксперим. 03062010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,195	94,13	95,37	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,8
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,192	92,77	93,81	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,5	10,0
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,196	91,64	92,19	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,7	9,7
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,197	89,15	90,06	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	9,5

Продолжение таблицы 76

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 03062010	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,195	8,52	88,34	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,5	9,9
	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,203	95,16	98,91	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	10,2
Эксперим. 04062010	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	93,76	97,69	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,1	10,4
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,202	92,68	96,03	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,8	9,9
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,205	90,18	94,54	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	10,2
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	88,75	93,11	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,2	9,7

Окончание таблицы 76

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 05062010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,199	96,81	98,97	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,7	9,6
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,198	94,62	97,15	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	10,1
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,201	92,97	95,93	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,2	9,7
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,197	91,33	94,38	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	5,0	10,3
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,200	89,97	92,76	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	4,9	10,0

Таблица 77

Результаты исследования стабильности таблеток Де-Криз® 10 мг + 20 мг в процессе хранения в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблетки, г	Растворение, %		Посторонние примеси, %						Количество, мг/табл.	
					Амлодипин	Лизиноприл	Неидентифицированной примеси	Лизиноприла дигетопиперазина	Продуктов разложения лизиноприла	Продукта окисления амлодипина	Продуктов разложения амлодипина	Суммарное содержание	Амлодипин	Лизиноприл
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Требование ФСП														
	2	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,380 - 0,420	Не менее 70		Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,0 - 11,0	18,0 - 22,0
Фактические данные														
Эксперим. 01012010	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,397	95,97	97,64	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,7	19,6
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,395	93,63	95,82	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,8	20,2

Продолжение таблицы 77

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 01012010	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	90,88	93,14	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,3	20,0
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	87,36	90,96	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,1	20,2
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	85,01	89,17	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,8	19,7
Эксперим. 02012010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,395	96,28	97,17	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,4	18,6
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,392	94,31	95,69	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,6	19,1
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,396	92,55	94,04	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,8	18,7

Продолжение таблицы 77

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 02012010	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,388	90,98	92,18	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,3	19,2
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,391	88,67	90,33	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,6	19,0
Эксперим. 03012010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,400	97,69	98,32	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,2	19,3
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	96,15	96,84	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,8	19,6
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,405	93,44	95,17	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,3	20,2
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	91,86	92,99	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,5	19,8

Продолжение таблицы 77

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 03012010	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,399	89,72	92,15	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,8	19,5
	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,399	96,31	98,62	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,4	20,3
Эксперим. 04012010	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	95,14	97,07	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,0	20,4
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,397	92,86	95,90	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,8	20,1
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	89,73	93,27	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,4	19,9
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	87,50	91,42	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,2	20,3

Окончание таблицы 77

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 05012010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,408	98,23	100,50	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,6	20,6
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,406	95,74	98,72	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,9	21,0
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,411	93,13	97,14	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,7	20,4
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,409	90,75	95,38	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,6	20,7
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,407	88,36	93,46	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,3	21,1

Таблица 78

Результаты исследования стабильности таблеток Де-Криз® 10 мг + 20 мг в процессе хранения в банках полимерных в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса таблетки, г	Растворение, %		Посторонние примеси, %						Количественное содержание, мг/табл.	
					Амлодипин	Лизиноприл	Неидентифицированной примеси	Лизиноприла дикетопиперазина	Продуктов разложения лизиноприла	Продукта окисления амлодипина	Продуктов разложения амлодипина	Суммарное содержание	Амлодипин	Лизиноприл
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Требование ФСП														
	2	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской.	Совпадение времен удерживания основных пиков растворов препарата и СО	0,380 - 0,420	Не менее 70		Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,0 – 11,6	18,0 – 22,1
Фактические данные														
Эксперим. 01012010	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,397	95,97	97,64	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,7	19,6
	0,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,400	94,01	95,17	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,1	19,9

Продолжение таблицы 78

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 01012010	1	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	91,85	93,88	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,6	20,3
	1,5	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	89,66	92,06	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,9	19,8
	2	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,396	87,13	90,54	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,2	19,6
Эксперим. 02012010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,395	96,28	97,17	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,4	18,6
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,398	93,89	95,88	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,2	18,9
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,392	91,57	94,31	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,5	19,3

Продолжение таблицы 78

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 02012010	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,394	89,02	92,96	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,7	19,0
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,394	87,69	91,45	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,5	18,8
Эксперим. 03012010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,400	97,68	98,32	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,2	19,3
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	96,04	96,81	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,0	19,8
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,403	93,76	95,13	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,7	20,1
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,397	91,08	93,70	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,9	19,7

Продолжение таблицы 78

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 03012010	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,399	89,72	92,14	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,3	19,5
	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,399	96,31	98,62	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,4	20,3
Эксперим. 04012010	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,395	94,08	97,99	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,1	19,9
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,401	91,76	96,14	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,7	19,6
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,397	90,12	94,73	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,0	20,1
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,402	87,63	93,06	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	9,6	19,8
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,399	89,72	92,14	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,3	19,5

Окончание таблицы 78

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эксперим. 05012010	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,408	98,23	100,50	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,6	20,6
	0,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,410	96,86	98,56	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,3	20,8
	1	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,407	95,03	97,18	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,6	20,6
	1,5	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,407	93,44	95,76	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,7	21,1
	2	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской	Времена удерживания основных пиков растворов препарата и СО совпадают	0,411	90,79	93,94	Не более 0,25	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 0,5	Не более 1,0	Не более 2,0	10,6	20,8

«Утверждаю»
 Проректор по учебно-воспитательной работе ГБОУ ВПО
 «Пермская государственная фармацевтическая академия»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации,
 профессор И.В. Алексеева

«9» сентября 2013 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование предложения или внедрения: Методика количественного определения лизиноприла (высокоэффективная жидкостная хроматография) в препарате «Де-Криз», содержащем лизиноприл и амлодипин.

Место разработки: ЗАО «Медисорб», г. Пермь; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения.

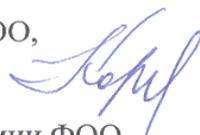
Авторы: Аспирант кафедры фармацевтической химии ФОО Иванцов Е.Н., директор по науке ЗАО «Медисорб», д.ф.н., профессор Вдовина Г.П., профессор кафедры фармацевтической химии ФОО, д.ф.н. Ярыгина Т.И.

Место внедрения: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии ФОО.

Форма внедрения: Использовано в лекционном курсе по темам «ВЭЖХ как метод анализа лекарственных средств» (5 курс); в лекционном курсе и на лабораторных занятиях по теме «Аминокислоты алифатического ряда как лекарственные средства» (3 курс).

Эффективность внедрения: Позволяет студентам приобрести знания о современных методах анализа многокомпонентных лекарственных препаратов; освоить метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Информировует студентов о научных исследованиях, проводимых на фармацевтических предприятиях Пермского края и в ГБОУ ВПО ПГФА.

Зав. кафедрой фармацевтической химии ФОО,
 д.ф.н., профессор



Коркодинова Л.М.

Ст. препод. кафедры фармацевтической химии ФОО,
 доцент, к.ф.н., ответственный за методическую работу



Дубовик В.А.

05 сентября 2013 г.

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ЗАО «Медисорб»

к. фарм. наук



В.Г. Фотеев

10 октября 2011 г.

АКТ АПРОБАЦИИ

технологии таблеток лизиноприла 5 мг, 10 мг и 20 мг

Комиссия в составе: начальник технологической лаборатории ЗАО «Медисорб» М.П. Чугунова и ведущий инженер-технолог А.С. Половников провели апробацию технологии таблеток лизиноприла 5 мг, 10 мг и 20 мг, разработанной ведущим инженером-химиком лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Е.Н. Иванцовым в опытно-промышленных условиях.

Технология проста в исполнении, легко воспроизводима и не требует приобретения дополнительного оборудования. Полученные таблетки удовлетворяли требованиям проекта ФСП.

Начальник технологической лаборатории
Инженер-технолог

М.П. Чугунова
А.С. Половников

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ЗАО «Медисорб»,
к. фарм. наук

В.Г. Фотеев

13 декабря 2011 г.



АКТ АПРОБАЦИИ

Фармакопейной статьи предприятия (ФСП)

Лизиноприл таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг

Комиссия в составе: начальник лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Н.Ю. Рожкова, ведущий инженер-химик лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Н.А. Прозорова, провели апробацию методик анализа таблеток лизиноприла 5 мг, 10 мг и 20 мг, разработанных ведущим инженером-химиком лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Е.Н. Иванцовым и включенных в проект ФСП на вышеуказанный препарат.

Представленные к апробации методики анализа дают правильные, хорошо воспроизводимые результаты, просты в исполнении, не требуют применения токсичных и малодоступных реагентов. Установленные показатели и нормы качества достаточно обоснованы и позволяют достоверно судить о качестве лекарственных форм, обеспечивающих безопасность и эффективность данных лекарственных средств.

Начальник ЛФХМА

Ведущий инженер-химик

Н.Ю. Рожкова

Н.А. Прозорова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

Закрытое акционерное общество "Медисорб",

Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

ФСП

Лизиноприл

Лизиноприл

таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Закрытое акционерное общество "Медисорб"

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб"

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб"

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Закрытое акционерное общество "Медисорб"

Спецификация

Лизиноприл таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг

ЗАО "Медисорб"

Показатели	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской (для дозировки 20 мг) или без риски (для дозировки 5 мг и 10 мг)
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика лизиноприла на хроматограмме раствора СО лизиноприла дигидрата
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XI	В соответствии с требованиями.
Растворение	ОФС 42-0003-04 ВЭЖХ	Не менее 70 % (Q) через 45 мин от заявленного количества
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Лизиноприла дикетопиперазин – не более 1,5 %, единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %, сумма примесей - не более 2,0 %
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3 А
Однородность дозирования	ГФ XI ВЭЖХ	В соответствии с требованиями.
Количественное определение	ВЭЖХ	От 4,5 мг до 5,5 мг (для дозировки 5 мг) или от 9,0 мг до 11,0 мг (для дозировки 10 мг) или от 18,0 мг до 22,0 мг (для дозировки 20 мг), считая на среднюю массу одной таблетки
Упаковка		По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 20, 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные. Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.
Маркировка		В соответствии с ФСП
Хранение		В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Срок годности		3 года.

На банки наклеивают этикетки из бумаги писчей по ГОСТ 18510-87 или этикеточной по ГОСТ 7625-86 или самоклеящиеся этикетки по ТУ 9570-002-16891509-2004.

Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного по ГОСТ 7933-89.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

Маркировка. На контурной ячейковой упаковке и этикетке банки указывают название предприятия-производителя, его товарный знак, торговое название лекарственного препарата, дозировку, номер серии, срок годности.

На пачке указывают название предприятия-производителя, его товарный знак, адрес, телефон/факс, торговое название лекарственного препарата, международное непатентованное название, лекарственную форму, дозировку, количество таблеток в упаковке, "Для приема внутрь", "Применять по назначению врача", "Хранить в недоступном для детей месте", "Препарат содержит лактозы моногидрат", "Антигипертензивное средство", условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код. Допускается указание названия заказчика/аптечной сети и его товарного знака.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности 3 года.

Примечание. Реактивы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в Государственной фармакопее XII издания, ч. 1.

Генеральный директор ЗАО «Медисорб»

В.Г. Фотеев



30 апреля 2012 г

Конфиденциальность гарантируется
получателем информации
Для служебного пользования.

Экз. № _____

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "МЕДИСОРБ"
г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ЗАО "Медисорб"

В.Г. Фотеев

22 января 2013 г.



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лизиноприла таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг

№ ОПР 24062052-122-2009

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ЭКСПЕДИЦИЯ
Заявление №24822⁰⁹⁴, Москва, Рахмановский пер., д. 3



О государственной регистрации лекарственного препарата

14 НОЯ 2012

1. Заявление

1.1	Тип записи государственного реестра: лекарственный препарат	
1.2	Статус регистрации: регистрируется впервые	
1.3	Заявитель:	
	1.3.1	Статус: Разработчик и производитель лекарственных препаратов
	1.3.2	Наименование: Закрытое акционерное общество "Медисорб"
	1.3.3	Страна: Россия
	1.3.4	Адрес: 614113, г. Пермь, ул.Гальперина д.6
1.4	1.4.1	Торговое наименование (кириллическое): Лизиноприл
	1.4.2	Торговое наименование (латинское): Lisinoprilum
	1.4.3	Международное непатентованное наименование (кириллическое): Лизиноприл
	1.4.4	Международное непатентованное наименование (латинское): Lisinoprilum
	1.4.5	Химическое наименование: 1-[N2-[(S)-1-Карбокси-3-фенилпропил]-L-лизил]-L-пролина дигидрат
1.5	Лекарственный препарат биологического происхождения, предназначенный для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний	НЕТ

2. Лекарственные формы

2.1 таблетки

2.1.1	Способ введения и применения:	внутрь
2.1.2	Лекарственный препарат отпускается:	по рецепту на лекарственный препарат
2.1.3	Фармакологические и фармакодинамические свойства:	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)
2.1.4	Клиническое исследование:	Клинические исследования не проведены
2.1.5	Дозировки:	
	Дозировка:	5 мг
	Срок годности:	3 года
	Перечень веществ, входящих в состав лекарственного препарата, с указанием количества каждого из них:	



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАЗРЕШЕНИЕ № 237

**на проведение клинических исследований
от 8 апреля 2013 г.**

Настоящим разрешается проведение клинических исследований

Лизиноприл

(наименование лекарственного препарата)

Организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:

разработчик лекарственного препарата Закрытое акционерное общество «Медисорб», Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, д. 6.

Лекарственная форма и дозировка лекарственного препарата для медицинского применения: **таблетки 20 мг**

Наименование протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **№ 14.07-12 «Открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Лизиноприл, таблетки 20 мг, ЗАО «Медисорб», Россия и Лизинотон, таблетки 20 мг, АО «Активис», Исландия»**

Цель клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **оценить фармакокинетические параметры и относительную биодоступность лекарственного препарата лизиноприл у здоровых добровольцев для установления биоэквивалентности тестируемого по отношению к референтному препарату**

Сроки проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **с 06.05.2013 по 31.12.2013**

Количество пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения: **18 пациентов**

Перечень медицинских организаций, в которых будет проводиться клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения: **согласно приложению №1 на 1 л.**

Данное разрешение действительно в течение всего срока проведения клинических исследований.

000943

Приложение № 1
к Разрешению на проведение
клинического исследования
№ 237 от 08.04.2013 г.

Перечень медицинских организаций, в которых будет проводиться клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения:

1. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

Директор Департамента
государственного регулирования
обращения лекарственных средств



Е.А. Максимкина

000788

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ЗАО «Медисорб»

к. фарм. наук



В.Г. Фотеев

14 марта 2012 г.

АКТ АПРОБАЦИИ

технологии таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг

Комиссия в составе: начальник технологической лаборатории ЗАО «Медисорб» М.П. Чугунова и ведущий инженер-технолог В.В. Смирнов провели апробацию технологии таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг разработанной ведущим инженером-химиком лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Е.Н. Иванцовым в опытно-промышленных условиях.

Технология проста в исполнении, легко воспроизводима и не требует приобретения дополнительного оборудования. Полученные таблетки удовлетворяли требованиям проекта ФСП.

Начальник технологической лаборатории

М.П. Чугунова

Ведущий инженер-технолог

В.В. Смирнов

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ЗАО «Медисорб»
к. фарм. наук



В.Г. Фотеев
В.Г. Фотеев
20 апреля 2012 г.

АКТ АПРОБАЦИИ

Фармакопейной статьи предприятия (ФСП)

Де-Криз[®] таблетки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг

Комиссия в составе: начальник лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Н.А. Прозорова, ведущий инженер-химик лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Т.А. Есина, провели апробацию методик анализа таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг, разработанных ведущим инженером-химиком лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» Е.Н. Иванцовым и включенных в проект ФСП на вышеуказанный препарат.

Представленные к апробации методики анализа дают правильные, хорошо воспроизводимые результаты, просты в исполнении, не требуют применения токсичных и малодоступных реагентов. Установленные показатели и нормы качества достаточно обоснованы и позволяют достоверно судить о качестве лекарственных форм, обеспечивающих безопасность и эффективность данных лекарственных средств.

Начальник ЛФХМА
Ведущий инженер-химик

Н.А. Прозорова
Т.А. Есина

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

Закрытое акционерное общество "Медисорб",

Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

ФСП

Де-Криз

Амлодипин + Лизиноприл &

таблетки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

Спецификация

Де-Криз таблетки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг

ЗАО "Медисорб"

Показатели	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской
Подлинность	ВЭЖХ	Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания основных пиков на хроматограмме раствора СО.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XI	В соответствии с требованиями.
Растворение	ОФС 42-0003-04 ВЭЖХ	Не менее 70 % (Q) через 45 мин от заявленного количества
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Лизиноприла дикетопиперазина – не более 0,5 %, окисленного амлодипина – не более 0,5 %, неидентифицированной примеси - не более 0,25 %, сумма продуктов разложения лизиноприла – не более 1,0 %, сумма продуктов разложения амлодипина – не более 1,0 %, суммарное содержание примесей – не более 2,0 %
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3 А
Однородность дозирования	ГФ XI ВЭЖХ	В соответствии с требованиями.
Количественное определение	ВЭЖХ	Амлодипина от 4,5 до 5,5 мг и лизиноприла от 9,0 до 11,0 мг (для дозировки 5 мг + 10 мг) или амлодипина от 9,0 до 11,0 мг и лизиноприла от 18,0 до 22,0 мг (для дозировки 10 мг + 20 мг), считая на среднюю массу одной таблетки
Упаковка		По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные. Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.
Маркировка		В соответствии с ФСП
Хранение		В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.
Срок годности		2 года

Маркировка. На контурной ячейковой упаковке и этикетке банки указывают наименование предприятия-производителя, его товарный знак, торговое наименование препарата, дозировку, номер серии, срок годности.

На пачке указывают наименование предприятия-производителя, его товарный знак, адрес, телефон/факс, торговое наименование лекарственного препарата, группировочное наименование, лекарственную форму, дозировку, количество таблеток в упаковке, "1 таблетка содержит 5 мг амлодипина в виде амлодипина безилата и 10 мг лизиноприла в виде лизиноприла дигидрата" (для дозировки 5 мг + 10 мг) или "1 таблетка содержит 10 мг амлодипина в виде амлодипина безилата и 20 мг лизиноприла в виде лизиноприла дигидрата" (для дозировки 10 мг + 20 мг), "Для приема внутрь", "Применять по назначению врача", "Хранить в недоступном для детей месте", "Препарат содержит лактозы моногидрат", "Антигипертензивное средство", условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код. Допускается нанесение надписи «Произведено по заказу», наименования заказчика/аптечной сети, страны, товарного знака.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности 2 года.

Примечание. Реактивы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в Государственной фармакопее XII издания, ч. 1.

Генеральный директор ЗАО «Медисорб»,



В.Г. Фотеев

«04» июня 2012 г.

Конфиденциальность гарантируется
получателем информации
Для служебного пользования.

Экз. № _____

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "МЕДИСОРБ"
г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ЗАО "Медисорб"

В.Г. Фотеев

15 февраля 2013 г.



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство Де-Криз[®] таблеток 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг
№ ОПР 24062052-167-2013

Заявление №29892
О государственной регистрации лекарственного препарата



1. Заявление

1.1	Тип записи государственного реестра: лекарственный препарат	
1.2	Статус регистрации: регистрируется впервые	
1.3	Заявитель:	
	1.3.1	Статус: Разработчик и производитель лекарственных препаратов
	1.3.2	Наименование: Закрытое акционерное общество "Медисорб"
	1.3.3	Страна: Россия
	1.3.4	Адрес: 614113, г. Пермь, ул.Гальперина д.6
	1.4.1	Торговое наименование (кириллическое): Де-Криз
	1.4.2	Торговое наименование (латинское): De-Krizum
1.4	1.4.3	Международное непатентованное наименование (кириллическое): Амлодипин+Лизиноприл&
	1.4.4	Международное непатентованное наименование (латинское): Amlodipine+Lisinopriole&
	1.4.5	Химическое наименование: 2-[(2-Аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридин дикарбоновой кислоты 3-этил 5-метилвый эфир (в виде безилата и малеата)+(S)-1-[N2-(1-Карбокси-3-фенилпропил)-L-лизил]-L-пролин
1.5	Лекарственный препарат биологического происхождения, предназначенный для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний	НЕТ

2. Лекарственные формы

2.1 таблетки

2.1.1	Способ введения и применения:	внутрь
2.1.2	Лекарственный препарат отпускается:	по рецепту на лекарственный препарат
2.1.3	Фармакологические и фармакодинамические свойства:	комбинированное гипотензивное средство (АПФ ингибитор + БМКК).
2.1.4	Клиническое исследование:	Клинические исследования не проведены
2.1.5	Дозировки:	

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ЭКСПЕДИЦИЯ
127994, Москва, Рахмановский пер., д. 3

03 АЕК 2012

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАЗРЕШЕНИЕ № 246
на проведение клинических исследований
от 10 апреля 2013 г.

Настоящим разрешается проведение клинических исследований
Де-криз (Амлодипин+Лизиноприл)
(наименование лекарственного средства)

Организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **разработчик лекарственного препарата компания: ЗАО «Медисорб», Россия, 614113, г. Пермь, ул.Гальперина д. 6**

Лекарственная форма и дозировка лекарственного препарата для медицинского применения: **таблетки 10 мг + 20 мг**

Наименование протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **№ 14.08-12 «Открытое, рандомизированное, перекрестное сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов «Де-Криз», таблетки 10 мг + 20 мг, ЗАО «Медисорб», Россия и «Экватор» таблетки, 10 мг + 20 мг, «Гедеон Рихтер», Венгрия»**

Цель клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **оценить фармакокинетические параметры и относительную биодоступность препарата «Де-Криз» у здоровых добровольцев для установления биоэквивалентности тестируемого по отношению к референтному препарату**

Сроки проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **с 06.07.2013 по 31.12.2014**

Количество пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения: **18 пациентов**

Перечень медицинских организаций в которых будет проводиться клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения: **ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26**

Данное разрешение действительно в течение всего срока проведения клинических исследований.

Директор Департамента
государственного регулирования
обращения лекарственных средств

