

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1523>
УДК 615.453.6; 615.014.21



Оригинальная статья / Research article

Разработка мини-таблеток амлодипина как компонента полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии

К. М. Церковная¹✉, Е. В. Флисюк¹, Ю. М. Коцур¹, И. А. Наркевич¹,
И. Е. Смехова¹, Д. Ю. Ивкин¹, Н. В. Филимонова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Акционерное общество «Фармпроект». 192236, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14

✉ Контактное лицо: Церковная Ксения Михайловна. E-mail: ksenia.kirillova@spcru.ru

ORCID: К. М. Церковная – <https://orcid.org/0000-0001-5047-0295>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>;

И. Е. Смехова – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>; Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; Н. В. Филимонова – <https://orcid.org/0009-0002-2572-1261>.

Статья поступила: 18.07.2023

Статья принята в печать: 10.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Персонализированный подбор антигипертензивных комбинаций лекарственных средств (ЛС) и их дозировок является одним из перспективных направлений в области комбинированной терапии артериальной гипертензии (АГ). Для реализации данной концепции может быть использован полипилл в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток.

Цель. Разработка состава и технологии мини-таблеток амлодипина с дозировками 2,5 мг и 5 мг, покрытых цветными пленочными оболочками, как компонента полипилла для реализации персонализированной терапии АГ.

Материалы и методы. В исследовании использовали активную фармацевтическую субстанцию (АФС) амлодипина безилата (Glochem Industries Private Ltd., Индия), а также вспомогательные вещества (ВВ), выполняющие функции наполнителей, дезинтегранта, опудривающего компонента, красителя и пленкообразующей композиции. Для оценки профилей высвобождения амлодипина в качестве референтного препарата использовали оригинальный препарат Норваск®, таблетки 5 мг. Смешение проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай); мини-таблетки прессовали на лабораторном автоматическом однопуансонном таблеточном прессе DP30A (Beijing Gylongli Sci. & Tech.Co., Ltd., Китай); пленочные покрытия на мини-таблетки-ядра наносили с помощью лабораторной установки BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай). Оценку технологических свойств АФС и таблеточных смесей, а также контроль качества полученных мини-таблеток осуществляли по методикам Государственной фармакопеи РФ XIV издания.

Результаты и обсуждение. В результате исследования обоснован оптимальный состав ВВ группы наполнителей (лактозы моногидрат, МКЦ и кальция гидрофосфат безводный в соотношении 1:1:1) для получения мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг и 5 мг методом прямого прессования. Для различия дозировок и возможности дальнейшего инкапсулирования мини-таблеток разработана технология покрытия цветными пленочными оболочками мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг и 5 мг. Установлена эквивалентность профилей высвобождения амлодипина из разработанных мини-таблеток профилю высвобождения амлодипина из референтного препарата.

Заключение. Разработаны состав и технология мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, являющихся одним из компонентов полипилла, содержащего оригинальную комбинацию ЛС для персонализированной терапии АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полипилл, мини-таблетки, амлодипин, прямое прессование, однородность дозирования, пленочная оболочка, высвобождение

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. К. М. Церковная и Е. В. Флисюк спланировали эксперимент. К. М. Церковная выполнила эксперимент. Н. В. Филимонова участвовала в прессовании мини-таблеток. К. М. Церковная, Е. В. Флисюк, И. Е. Смехова, Д. Ю. Ивкин, Ю. М. Коцур и И. А. Наркевич участвовали в обработке данных и в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Церковная К. М., Флисюк Е. В., Коцур Ю. М., Наркевич И. А., Смехова И. Е., Ивкин Д. Ю., Филимонова Н. В. Разработка мини-таблеток амлодипина как компонента полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):155–164. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1523>

© Церковная К. М., Флисюк Е. В., Коцур Ю. М., Наркевич И. А., Смехова И. Е., Ивкин Д. Ю., Филимонова Н. В., 2023

© Tserkovnaya K. M., Flisyuk E. V., Kotsur Ju. M., Narkevich I. A., Smekhova I. E., Ivkin D. Yu., Filimonova N. V., 2023

Development of Amlodipine Mini-tablets as a Polypill-component for the Personalized Therapy of Arterial Hypertension

Ksenia M. Tserkovnaya¹✉, Elena V. Flisyuk¹, Julia M. Kotsur¹, Igor A. Narkevich¹,
Irina E. Smekhova¹, Dmitry Yu. Ivkin¹, Natalya V. Filimonova²

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

² JSC "Pharmproekt". 14, Sofiyskaya str., Saint-Petersburg, 192236, Russia

✉ Corresponding author: Ksenia M. Tserkovnaya. E-mail: ksenia.kirillova@spcpcu.ru

ORCID: Ksenia M. Tserkovnaya – <https://orcid.org/0000-0001-5047-0295>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

Julia M. Kotsur – <http://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>;

Irina E. Smekhova – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>; Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; Natalya V. Filimonova – <https://orcid.org/0009-0002-2572-1261>.

Received: 18.07.2023

Revised: 10.11.2023

Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. A personalized choice of antihypertensive combinations and doses is one of the promising trend in the field of combination therapy of arterial hypertension (AH). A polypill as a solid gelatin capsule with combination of mini-tablets can be used to realise this concept.

Aim. Development of the composition and technology of Amlodipine 2,5 mg and 5 mg film-coated mini-tablets as a polypill-component for the personalized therapy of AH.

Materials and methods. Active pharmaceutical ingredient (API) Amlodipine besylate (Glochem Industries Private Ltd., India) and excipients, such as diluent, disintegrant, lubricant, dye and premix for film coating, were used. Norvasc®, 5 mg tablets were used as a reference drug to estimate the release profile of Amlodipine. API and excipients were mixed in a «drunken barrel» mixer DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., China); mini-tablets were obtained on a DP30A laboratory automatic single-punch tablet press (Beijing Gylongli Sci. & Tech. Co., Ltd., China); film coatings on mini-tablets-cores were applied by using a BGB-1 laboratory machine (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., China). Assessment of technological characteristics of API and tablet mixtures and quality control of mini-tablets were conducted by the methods of State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed.

Results and discussion. As a result of the study, the optimal composition of the excipients of the fillers group (lactose monohydrate, MCC and anhydrous calcium hydrogen phosphate in a ratio of 1:1:1) for the production of Amlodipine 2,5 mg and 5 mg mini-tablets-cores by direct compression was established. The technology of applying film coatings was developed. The equivalence of the release profiles of Amlodipine from the developed mini-tablets to the release profile of the reference drug was established.

Conclusion. The composition and technology of Amlodipine 2,5 mg and 5 mg film-coated mini-tablets as a polypill-component for the personalized therapy of AH were developed.

Keywords: arterial hypertension, polypill, mini-tablets, Amlodipine, direct compression, content uniformity, film coating, release

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ksenia M. Tserkovnaya and Elena V. Flisyuk developed the experiment. Ksenia M. Tserkovnaya carried out the experiment. Natalya V. Filimonova participated in mini-tablets compression. Ksenia M. Tserkovnaya, Elena V. Flisyuk, Irina E. Smekhova, Dmitry Yu. Ivkin, Julia M. Kotsur and Igor A. Narkevich participated in data processing and in writing the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Tserkovnaya K. M., Flisyuk E. V., Kotsur Ju. M., Narkevich I. A., Smekhova I. E., Ivkin D. Yu., Filimonova N. V. Development of amlodipine mini-tablets as a polypill-component for the personalized therapy of arterial hypertension. *Drug development & registration*. 2023;12(4):155–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1523>

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное заболевание и частая причина развития различных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [1, 2].

Основополагающей стратегией для достижения необходимых клинических результатов и обеспечения приверженности пациентов лечению является комбинированная антигипертензивная терапия [1].

Одним из перспективных направлений в области комбинированной терапии АГ может быть персонализированный подбор антигипертензивных комбинаций лекарственных средств (ЛС) и их дозировок в виде полипиллов. Полипилл – это комбинация трех и более лекарственных препаратов в составе одной таблетки или капсулы [3]. Подобный персонализированный подход в проведении антигипертензивной терапии способен повысить эффективность и безопас-

ность проводимого лечения, а также снизить уровень сердечно-сосудистого риска [4–7].

Существуют различные варианты наполнения твердых желатиновых капсул, одним из которых является наполнение мини-таблетками. Мини-таблетки диаметром от 1 до 5 мм обладают свойствами таблеток традиционных размеров, но при этом отличаются определенными преимуществами: быстрой распадаемостью, возможностью образовывать рациональные комбинации и титровать дозы действующего вещества путем наполнения капсулы необходимым числом мини-таблеток [8, 9]. Титрование дозы представляет собой фармакологический подход к подбору минимальной эффективной дозы для каждого конкретного пациента с определенным шагом дозирования [6].

В настоящее время в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в целях реализации персонализированной терапии АГ проводится разработка полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток. Создаваемая тройная комбинация ЛС является фармакологически рациональной и до настоящего времени не зарегистрированной на территории Российской Федерации. Одним из компонентов комбинации является представитель группы дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов III поколения, обладающий сверхдлительным антигипертензивным действием (более 24 часов), – амлодипин [10]. Он отличается высокой антигипертензивной активностью, выраженными органопротективными свойствами и способностью входить в рациональные сочетания ЛС для терапии АГ [10].

Для разработки мини-таблеток амлодипина выбраны дозировки 2,5 мг и 5 мг, что позволяет охватить терапевтический диапазон от ½ начальной суточной дозы (2,5 мг) до максимальной суточной дозы (10 мг) путем наполнения капсулы одной или двумя мини-таблетками амлодипина 2,5 мг и/или 5 мг.

Целью данного исследования являлась разработка состава и технологии мини-таблеток амлодипина с дозировками 2,5 мг и 5 мг, покрытых цветными пленочными оболочками, как компонента полипилла для реализации персонализированной терапии АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Для проведения исследования использовали активную фармацевтическую субстанцию (АФС) амлодипина безилата (Glochem Industries Private Ltd., Индия, серия BN11-22008, количественное содержание 100,4 %, срок годности до 11.2026).

Для получения мини-таблеток амлодипина 2,5 и 5 мг методом прямого прессования были использованы следующие вспомогательные вещества (ВВ): лактозы моногидрат марки Tablettose® 80 (Meggles AG,

Германия); микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) марки VIVAPUR® 200 (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Германия); кальция гидрофосфат безводный марки Fujicalin® (Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Япония); кроскармеллоза натрия марки Ac-Di-Sol® WL-729 NF (DuPont, США) и магния стеарат (ООО «ХИМСТАБ», Россия).

В качестве пленкообразующей композиции использовалось универсальное пленочное покрытие AquaPolish® P white 010.256 (Bioground GmbH, Германия), в котором пленкообразователем является гипромеллоза (ГПМЦ).

В качестве красителя использовался сухой водорастворимый краситель R100 «зеленое яблоко» (CondiColor, Россия).

Для выполнения исследования использовались следующие реактивы: вода очищенная, кислота хлористоводородная (ос. ч., АО «БЕКТОН», Россия).

В качестве референтного препарата для оценки профилей высвобождения амлодипина из разработанных мини-таблеток использовался оригинальный препарат Норваск®, таблетки 5 мг (Pfizer Pharmaceuticals LLC, Пуэрто-Рико, серия GN1607, срок годности до 02.2026).

Методы

Смешение компонентов таблеточных смесей проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» многофункциональной лабораторной установки DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай). Для получения тритурации предварительно отвешенное количество АФС подвергали дробному смешению с частью наполнителя [лактозы моногидрата (составы № 1, 3, 4) или кальция гидрофосфата безводного (состав № 2)] в течение 10 мин при скорости вращения 45 об/мин. Затем полученную тритурацию смешивали с другими ВВ (20 мин, 45 об/мин). После этого в смеситель загружали магния стеарат для опудривания в течение 2 мин при той же скорости вращения.

Определение сыпучести таблеточных смесей проводили на тестере сыпучести гранулированного материала ERWEKA GT (ERWEKA GmbH, Германия).

Для получения мини-таблеток-ядер методом прямого прессования использовали лабораторный автоматический однопуансонный таблеточный пресс DP30A (Beijing Gylongli Sci. & Tech.Co., Ltd., Китай). Усилие прессования подбиралось индивидуально для каждой смеси в диапазоне 2,5–3,5 кН с целью получения желаемой геометрии мини-таблеток (высота – от 2,70 до 3,00 мм).

Для приготовления пленкообразующих суспензий использовали мешалку с верхним приводом Heidolph RZR 2000 (Heidolph Instruments GmbH & Co KG, Германия); для нанесения пленочной оболочки на мини-таблетки-ядра – лабораторную установку для нанесения покрытий BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай).

Контроль качества полученных мини-таблеток проводили по соответствующим методикам Государственной фармакопеи РФ XIV издания с использованием следующего оборудования: весов аналитических с точностью 0,1 мг «Сартогосм» CE224-C (ООО «САРТОГОСМ», Россия); тестера твердости таблеток ERWEKA TBH 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия); тестера контроля истираемости таблеток ERWEKA TAR 220 (ERWEKA GmbH, Германия); тестера контроля распадаемости таблеток ERWEKA ZT 221 (ERWEKA GmbH, Германия); тестера растворения таблеток ERWEKA DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия); спектрофотометра СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) [11].

Проведение испытаний «Однородность дозирования», «Растворение» и «Количественное определение» осуществляли методом УФ-спектрофотометрии по методике ФС.3.1.0002.18 «Амлодипина безилат, таблетки», раздел «Растворение» [11].

В работе использовались методы статистической обработки данных при помощи пакета Microsoft Office Excel (версия 16.42).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения мини-таблеток была выбрана технология прямого прессования, как наиболее экономически выгодный, рациональный и воспроизводимый метод, отличающийся отсутствием воздействия влаги и высокой температуры на компоненты таблеток [12].

В ходе предварительных исследований было выявлено, что АФС амлодипина безилат является мелкодисперсным порошком с частицами пластинчатой формы и обладает неудовлетворительными показателями сыпучести и прессуемости (таблица 1).

Учитывая неудовлетворительные технологические свойства АФС и параметры лекарственной формы (ЛФ) (таблица 2), наиболее важной задачей при

разработке состава и технологии мини-таблеток являлось обеспечение однородности распределения амлодипина безилата в таблеточной смеси и ЛФ.

Таблица 1. Результаты определения технологических свойств АФС амлодипина безилат

Table 1. The results of the determination of technological characteristics of amlodipine besylate

Технологическая характеристика Technological characteristic	Значение Value
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл Bulk density, g/ml	0,24
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл Tapped density, g/ml	0,40
Число Хауснера Hausner Ratio	1,67
Индекс Карра, % Carr Index	40,00
Сыпучесть при отсутствии перемешивания, г/с Flowability without mixing, g/s	0,0

При разработке составов для таблетирования особое внимание уделялось выбору наполнителей, способных придать таблеточной смеси необходимые свойства сыпучести и прессуемости. В качестве наполнителей использовались: лактозы моногидрат марки Tablettose® 80, представляющий собой агломерированную лактозу с размером агломератов до 630 мкм, обладающую высокой текучестью; гранулированная МКЦ марки VIVAPUR® 200 со средним размером частиц 180 мкм, применяемая для рецептур с плохой сыпучестью; кальция гидрофосфат безводный марки Fujicalin®, представляющий собой частицы сферической формы и, согласно рекомендациям, способный значительно повышать сыпучесть и прессуемость таблеточных смесей для прямого прессования [13]. Составы таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг (таблица 3) отличаются лишь комбинациями наполнителей, взятых в равных соотношениях (1:1 или 1:1:1). Дезинтегрант и смазывающее (опудривающее) веществ-

Таблица 2. Параметры мини-таблеток

Table 2. Parameters of mini-tablets

Параметр Parameter	Значение Value	Обоснование Explanation
Метод получения Processing technology	Прямое прессование Direct compression	Наиболее рациональный и экономически выгодный метод The most efficient and cost effective method
Форма Shape	Двояковыпуклая Biconvex tablet	Необходимость покрытия пленочной оболочкой Necessity of film coating
Диаметр, мм Diameter, mm	5,00	Возможность инкапсулирования Possibility of encapsulation
Высота, мм Thickness, mm	2,70–3,00	
Масса, мг Mass, mg	70,0 ± 7,0	
Дозировка амлодипина, мг (в виде амлодипина безилата, мг) Dose of Amlodipine, mg (Amlodipine besylate, mg)	2,5 (3,47) 5,0 (6,94)	Возможность титрования дозы Possibility of titration of the dose

во использовались одной марки и в одинаковых количествах, обусловленных рекомендациями производителей ВВ и ограничением по содержанию магния стеарата [11, 13].

Таблица 3. Составы таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг

Table 3. Composition of Amlodipine 2,5 mg tablet mixtures

№ состава Mixture number	1	2	3	4
Вещество, % Ingredient, %				
Амлодипина безилат Amlodipine besylate	4,96	4,96	4,96	4,96
Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	46,04	–	45,00	30,00
МКЦ MCC	45,00	45,00	–	30,00
Кальция гидрофосфат безводный Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	–	46,04	46,04	31,04
Кроскармеллоза натрия Croscarmellose Sodium	3,00	3,00	3,00	3,00
Магния стеарат Magnesium stearate	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого Total	100,00	100,00	100,00	100,00

Для полученных смесей была проведена оценка сыпучести. Анализ результатов (таблица 4) показал, что все составы обладают хорошей сыпучестью и могут быть использованы для дальнейшего таблетирования.

Мини-таблетки-ядра получали методом прямого прессования. Скорость прессования сохранялась постоянной и составляла 25 мини-таблеток/мин.

Важной задачей исследования являлась оценка однородности дозирования амлодипина 2,5 мг в мини-таблетках-ядрах. Установлено, что однородность распределения АФС наблюдалась только в мини-таблетках-ядрах состава № 4 (таблица 5, рисунок 1).

По результатам контроля качества (таблица 6) можно сделать вывод, что мини-таблетки-ядра составов № 1–4 соответствовали фармакопейным требованиям по показателям: внешнему виду, однородности массы, истираемости, прочности на раздавливание, распадаемости [11]. Однако следует отметить, что по

результатам количественного определения составы № 1 и 3 не удовлетворяли критериям приемлемости. В связи с этим дальнейшее испытание «Растворение» проводилось только для мини-таблеток-ядер составов № 2 и 4.

Таблица 5. Результаты контроля качества мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг по показателю «Однородность дозирования»

Table 5. Results of quality control of Amlodipine 2,5 mg mini-tablets-cores (the test for Content Uniformity)

Показатель Characteristic name	Состав 1 Mixture 1	Состав 2 Mixture 2	Состав 3 Mixture 3	Состав 4 Mixture 4
Среднее содержание АФС в мини-таблетке, % Average of API content per mini-tablet, %	85,49	95,93	82,25	99,97
Стандартное отклонение (s) Standard deviation (s)	16,60	5,27	4,71	1,62
Первый показатель приемлемости (AV), % Acceptance value (AV), %	52,86	15,22	27,56	3,89
Должно выполняться условие: $AV \leq L1$; $L1 = 15 \%$ Condition: $AV \leq L1$; $L1 = 15 \%$				

Исследования показали, что результаты испытаний «Однородность дозирования», «Количественное определение» и «Растворение» соответствуют критериям приемлемости при применении в качестве наполнителей лактозы моногидрата, МКЦ и кальция гидрофосфата безводного в соотношении 1:1:1 (состав № 4). Таким образом, данный состав является оптимальным для получения мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг методом прямого прессования.

На основании результатов разработки состава мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг, а также с учетом целевой массы и геометрии мини-таблетки для ЛФ с дозировкой АФС вдвое больше (6,94 мг амлодипина безилата, что соответствует 5 мг амлодипина) был предложен состав, приведенный в таблице 7.

Для полученной таблеточной смеси была определена сыпучесть при отсутствии перемешивания, которая составила $7,5 \pm 0,6$ с / 100 г ($13,4 \pm 1,1$ г/с).

Таблица 4. Оценка сыпучести таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг

Table 4. Evaluation of flowability of Amlodipine 2,5 mg tablet mixtures

№ состава Mixture number	1	2	3	4
Сыпучесть, с/100 г Flowability, s/100 g	$0,94 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$
Сыпучесть, г/с Flowability, g/s	$107,0 \pm 13,7$	$33,0 \pm 1,5$	$50,1 \pm 6,2$	$46,9 \pm 3,1$

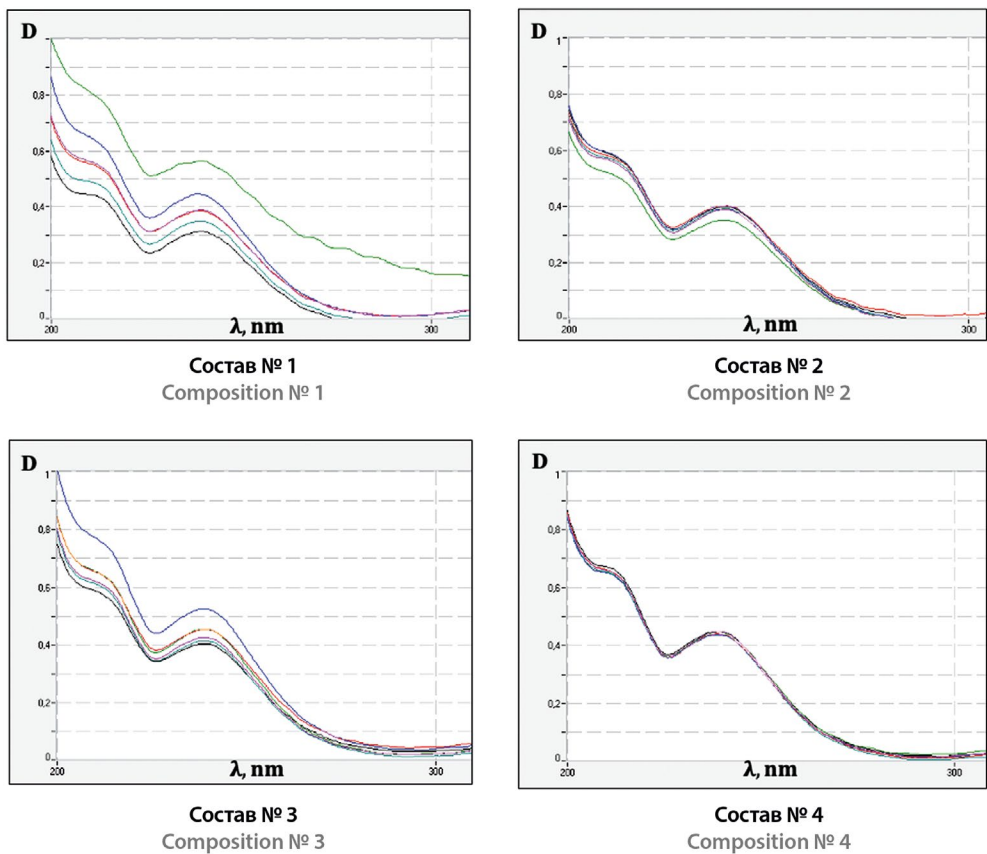


Рисунок 1. УФ-спектры растворов мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг при проведении испытания «Однородность дозирования»

Figure 1. UV spectrum of Amlodipine 2,5 mg mini-tablets-cores solutions of the test for Content Uniformity

Таблица 6. Результаты контроля качества мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг

Table 6. Results of quality control of Amlodipine 2,5 mg mini-tablets-cores

Показатель качества Level of quality	Результат Result				Критерий Criteria
	№ состава Mixture number				
	1	2	3	4	
Внешний вид Appearance	Круглые, двояковыпуклые, белого цвета White round biconvex				Круглые, двояковыпуклые, белого цвета White round biconvex
Однородность массы, мг Weight variation, mg 69,2 ± 0,6 69,7 ± 0,5 70,2 ± 0,4 72,2 ± 0,3					70,0 ± 7,0 (±10 %)
Истираемость, % Friability, %	0,29	0,14	0,14	0,29	Менее 3 % Less than 3 %
Прочность, Н Hardness, N	92,2 ± 2,9	144,0 ± 7,5	81,3 ± 8,1	107,7 ± 4,3	Не менее 30 Н Not less than 30 N
Распадаемость, мин Disintegration, min	3,0 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1	2,0 ± 0,3	Не более 15 мин Not more than 15 min
Количественное определение, мг Drug content, mg	2,17 ± 0,01	2,31 ± 0,01	2,21 ± 0,01	2,54 ± 0,02	2,5 ± 0,25
Растворение, % Dissolution, %	–	95,86 ± 2,90	–	100,76 ± 1,46	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 85 % At least 85 % for 30 min

Таблица 7. Состав мини-таблеток-ядер амлодипина 5 мг

Table 7. Composition of Amlodipine 5 mg mini-tablets-cores

Вещество Ingredient, %	Количество на одну таблетку Amount per tablet	
	мг mg	%
Амлодипина безилат Amlodipine besylate	6,94	9,91
Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	19,95	28,50
МКЦ МСС	19,95	28,50
Кальция гидрофосфат безводный Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	20,36	29,09
Кроскармеллоза натрия Croscarmellose Sodium	2,10	3,00
Магния стеарат Magnesium stearate	0,70	1,00
Итого Total	70,00	100,00

При получении мини-таблеток-ядер амлодипина 5 мг при скорости прессования 25 мини-таблеток/мин, используемой ранее для мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг, наблюдалось неравномерное заполнение матрицы таблеточной смесью. По-видимому, данное явление обусловлено различием в сыпучести таблеточных смесей: сыпучесть таблеточной смеси для получения мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг более чем в три раза превышала таковую для получения мини-таблеток-ядер амлодипина 5 мг. При высокой скорости прессования матрица заполняет-

ся равномерно смесью с более высокой сыпучестью из-за лучшей текучести смеси из загрузочного бункера. В связи с этим скорость прессования мини-таблеток-ядер амлодипина 5 мг была снижена до 15 мини-таблеток/мин, что позволило обеспечить равномерность заполнения матрицы.

Полученные мини-таблетки-ядра амлодипина 5 мг по всем показателям качества соответствовали фармакопейным требованиям (таблица 8) [11].

Для различия дозировок мини-таблеток амлодипина и возможности их дальнейшего инкапсулирования было решено нанести на ядра пленочные оболочки различного цвета.

В результате изучения вязкости, поверхностного натяжения и оценки рассчитанного значения работы адгезии пленкообразующих суспензий, приготовленных на основе универсального пленочного покрытия AquaPolish® P white 010.256 в концентрациях 12, 15 и 18 %, в качестве наиболее оптимальной концентрации была выбрана 15 % суспензия.

В процессе приготовления суспензии вводился водорастворимый краситель в количестве 30,0 мг на 200,0 г пленкообразующей суспензии для покрытия мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг светло-зеленой оболочкой и 200,0 мг на 200,0 г пленкообразующей суспензии для покрытия мини-таблеток-ядер амлодипина 5 мг ярко-зеленой оболочкой.

В ходе исследования были установлены оптимальные технологические параметры нанесения пленочного покрытия (таблица 9) с учетом возможных проблем, возникающих при покрытии таблеток пленочными оболочками [14, 15].

Таблица 8. Результаты контроля качества мини-таблеток-ядер амлодипина 5 мг

Table 8. Results of quality control of Amlodipine 5 mg mini-tablets-cores

Показатель качества Level of quality	Результат Result	Критерий Criteria
Внешний вид Appearance	Круглые, двояковыпуклые, белого цвета White round biconvex	Круглые, двояковыпуклые, белого цвета White round biconvex
Однородность массы, мг Weight variation, mg	70,7 ± 0,3	70,0 ± 7,0 (± 10 %)
Истираемость, % Friability, %	0,14	Менее 3% Less than 3%
Прочность, Н Hardness, N	103,0 ± 2,7	Не менее 30 Н Not less than 30 N
Распадаемость, мин Disintegration, min	3,2 ± 0,1	Не более 15 мин Not more than 15 min
Количественное определение, мг Drug content, mg	4,77 ± 0,03	5,0 ± 0,5
Растворение, % Dissolution, %	98,93 ± 0,93	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % At least 80 % for 30 min
Однородность дозирования Content Uniformity		
Среднее содержание АФС в мини-таблетке, % Average of API content per mini-tablet, %	98,90	AV ≤ L1; L1 = 15 %
Стандартное отклонение (s) Standard deviation (s)	1,20	
Первый показатель приемлемости (AV), % Acceptance value (AV), %	2,88	

Таблица 9. Технологические параметры нанесения пленочного покрытия

Table 9. Technological parameters of applying film coating

Параметр Parameter	Значение Value
Частота работы вентилятора на подачу воздуха, Гц Supply fan freq, Hz	40,0
Частота работы вентилятора на отведение воздуха, Гц Exhaust fan freq, Hz	45,0
Температура входящего воздуха, °C Supply air temp, °C	70,0
Температура выходящего воздуха, °C Exhaust air temp, °C	40,0
Скорость вращения барабана, об/мин Coating bowl speed, Rpm	9,0
Скорость подачи пленкообразующей суспензии, мл/мин Pump speed, Rpm	7,0
Давление сжатого воздуха на распыл, бар Atomizing pressure, bar	1,0

Для сохранения целевой геометрии мини-таблеток покрытие наносилось до достижения его массовой доли 2 % от массы ядра ($70,0 \pm 7,0$ мг).

Полученные мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой, обладали удовлетворительным внешним видом: на поверхности не наблюдалось расслаивания смеси, сколов, трещин и других дефектов. Фотографии мини-таблеток, покрытых оболочкой (п/о), представлены на рисунке 2.

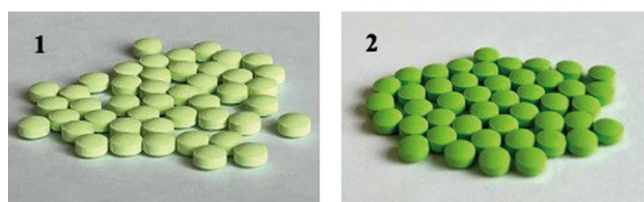


Рисунок 2. Мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой:
1 – амлодипин 2,5 мг; 2 – амлодипин 5 мг

Figure 2. Coated mini-tablets:

1 – Amlodipine 2,5 mg; 2 – Amlodipine 5 mg

Нанесение пленочной оболочки не оказало существенного влияния на распадаемость мини-таблеток, которая составляла $2,5 \pm 0,1$ мин и $3,8 \pm 0,1$ мин для мини-таблеток п/о с дозировками 2,5 и 5 мг соответственно.

Высвобождение амлодипина из полученных мини-таблеток с дозировками 2,5 мг и 5 мг изучали в среде 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты по фармакопейной методике в сравнении с ре-

ферентным препаратом Норваск®, таблетки 5 мг (рисунки 3 и 4). Выбор референтного препарата проводился в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 85¹. В связи с тем, что, как было установлено, за 15 минут из исследуемых препаратов в раствор переходит более 85 % амлодипина ($94,71 \pm 0,99$ % – из референтного препарата; $91,53 \pm 0,93$ % – из мини-таблеток-ядер 2,5 мг; $89,29 \pm 0,88$ % – из мини-таблеток п/о 2,5 мг; $90,71 \pm 0,86$ % – из мини-таблеток-ядер 5 мг; $88,66 \pm 1,19$ % – из мини-таблеток п/о 5 мг), профили растворения считали эквивалентными без математической оценки [16–18]. Нанесение пленочного покрытия существенно не повлияло на профиль высвобождения амлодипина (рисунки 3 и 4).

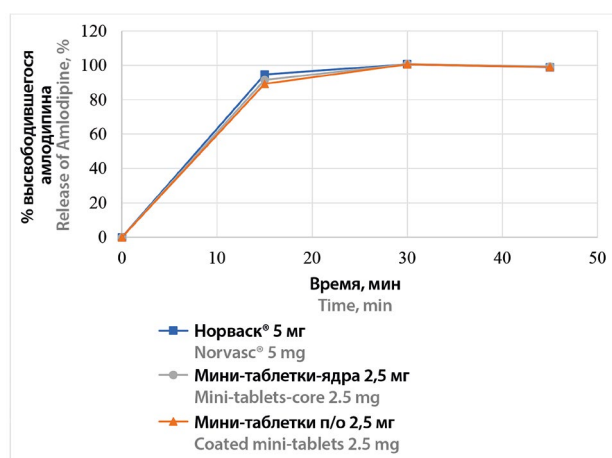


Рисунок 3. Профили высвобождения амлодипина (мини-таблетки амлодипина 2,5 мг и Норваск® 5 мг)

Figure 3. Amlodipine release profiles (Amlodipine mini-tablets 2,5 mg and Norvasc® 5 mg)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны состав и технология мини-таблеток п/о амлодипина 2,5 мг и 5 мг как компонента полипила для персонализированной терапии АГ. Обоснован оптимальный состав ВВ группы наполнителей (лактозы моногидрат, МКЦ и кальция гидрофосфат безводный в соотношении 1:1:1) для получения мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг и 5 мг методом прямого прессования. Мини-таблетки-ядра соответствовали фармакопейным требованиям по показателям: внешнему виду, однородности массы, исти-

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Ссылка активна на 10.07.2023.

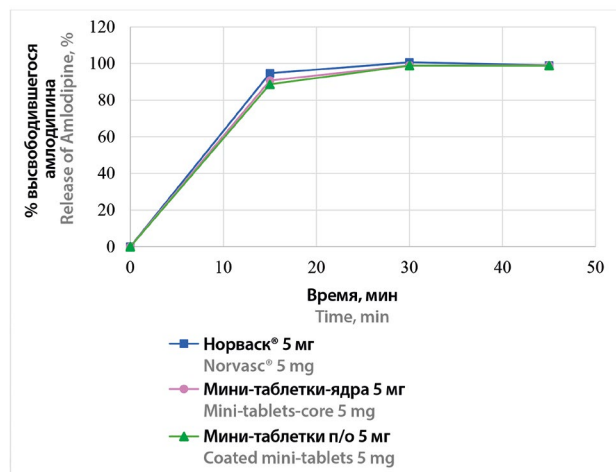


Рисунок 4. Профили высвобождения амлодипина (мини-таблетки амлодипина 5 мг и Норваск® 5 мг)

Figure 4. Amlodipine release profiles (Amlodipine mini-tablets 5 mg and Norvasc® 5 mg)

раемости, прочности на раздавливание, распадаемости, количественному определению, растворению, однородности дозирования.

Разработана технология покрытия пленочной оболочкой различных оттенков мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг и 5 мг.

Установлена эквивалентность профилей высвобождения амлодипина из разработанных мини-таблеток профилю высвобождения амлодипина из референтного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 161 с.
2. Ishida T., Oh A., Hiroi S., Shimasaki Y., Nishigaki N., Tsuchihashi T. Treatment patterns and adherence to antihypertensive combination therapies in Japan using a claims database. *Hypertension Research*. 2019;42(2):249–256. DOI: 10.1038/s41440-018-0127-0.
3. Teo K., Yusuf S. Polypill variants (Quarter pill trials). *American Journal of Hypertension*. 2018;31(7):758–761. DOI: 10.1093/ajh/hpy040.
4. Atkins E. R., Chow C. K. Low-dose combination therapy for initial treatment of hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(9):65. DOI: 10.1007/s11906-020-01069-7.
5. Campbell N. R. C. A step in the global effort to control hypertension: Fixed dose combination antihypertensive drugs. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2019;21(9):1426–1428. DOI: 10.1111/jch.13683.
6. Tserkovnaya K. M., Kotsur Yu. M., Okovityi S. V., Ivkin D. Yu., Kulikov A. N., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Polypill concept in the treatment of arterial hypertension (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(5):577–582. DOI: 10.1007/s11094-022-02678-z.
7. Menditto E., Orlando V., De Rosa G., Minghetti P., Musazzi U. M., Cahir C., Kurczewska-Michalak M., Kardas P., Costa E., Sousa Lobo J. M., Almeida I. F. Patient centric pharmaceutical drug product design – The impact on medication adherence. *Pharmaceutics*. 2020;12(1):44. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010044.

8. Mitra B., Chang J., Wu S. J., Wolfe C. N., Ternik R. L., Gunter T. Z., Victor M. C. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;525(1):149–159. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.037.
9. Janczura M., Sip S., Cielecka-Piontek J. The development of innovative dosage forms of the fixed-dose combination of active pharmaceutical ingredients. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):834. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040834.
10. Luo Y., Ren L., Jiang M., Chu Y. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: A meta-analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2019;20(2):91–98. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.02.31814.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2, 3. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. 7019 с.
12. Коцур Ю. М., Ладутко Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дигбензоата натрия с применением метода SeDeM. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):54–62. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
13. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth edition. London: Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
14. Seo K. S., Bajracharya R., Lee S. H., Han H. K. Pharmaceutical application of tablet film coating. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):853. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090853.
15. Стрелкова А. В., Флисюк Е. В. Проблемы нанесения пленочных покрытий при трансфере технологий. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):150–159. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-150-159.
16. Шохин И. Е., Раменская Г. В., Василенко Г. Ф., Малашенко Е. А. Сравнительная кинетика растворения и биофармацевтические свойства лекарственных средств амлодипина. *Фармация*. 2010;5:13–15.
17. Смехова И. Е., Перова Ю. М., Кондратьева И. А., Родыгина А. Н., Турецкова Н. Н. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;1(2):50–61.
18. Benet L. Z., Sodhi J. K. Can in vitro-in vivo extrapolation be successful? Recognizing the incorrect clearance assumptions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;111(5):1022–1035.

REFERENCES

1. Clinical recommendations «Arterial hypertension in adults». Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2020. 161 p. (In Russ.)
2. Ishida T., Oh A., Hiroi S., Shimasaki Y., Nishigaki N., Tsuchihashi T. Treatment patterns and adherence to antihypertensive combination therapies in Japan using a claims database. *Hypertension Research*. 2019;42(2):249–256. DOI: 10.1038/s41440-018-0127-0.
3. Teo K., Yusuf S. Polypill variants (Quarter pill trials). *American Journal of Hypertension*. 2018;31(7):758–761. DOI: 10.1093/ajh/hpy040.
4. Atkins E. R., Chow C. K. Low-dose combination therapy for initial treatment of hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(9):65. DOI: 10.1007/s11906-020-01069-7.
5. Campbell N. R. C. A step in the global effort to control hypertension: Fixed dose combination antihypertensive drugs. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2019;21(9):1426–1428. DOI: 10.1111/jch.13683.
6. Tserkovnaya K. M., Kotsur Yu. M., Okovityi S. V., Ivkin D. Yu., Kulikov A. N., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Polypill concept in the treatment of arterial hypertension (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(5):577–582. DOI: 10.1007/s11094-022-02678-z.

7. Menditto E., Orlando V., De Rosa G., Minghetti P., Musazzi U.M., Cahir C., Kurczewska-Michalak M., Kardas P., Costa E., Sousa Lobo J.M., Almeida I.F. Patient centric pharmaceutical drug product design – The impact on medication adherence. *Pharmaceutics*. 2020;12(1):44. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010044.
8. Mitra B., Chang J., Wu S.J., Wolfe C.N., Ternik R.L., Gunter T.Z., Victor M.C. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;525(1):149–159. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.037.
9. Janczura M., Sip S., Cielecka-Piontek J. The development of innovative dosage forms of the fixed-dose combination of active pharmaceutical ingredients. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):834. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040834.
10. Luo Y., Ren L., Jiang M., Chu Y. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: A meta-analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2019;20(2):91–98. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.02.31814.
11. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. V. 2, 3. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2018. 7019 p. (In Russ.)
12. Kotsur Ju. M., Ladytko Ju. M., Narkevich I. A., Flisyuk E. V. Prediction of the composition of prolonged release tablets based on 4,4'-(propandiamido) sodium dibenzoate using the SeDeM method. *Drug development & registration*. 2021;10(4–1):54–62. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
13. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth edition. London: Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
14. Seo K. S., Bajracharya R., Lee S. H., Han H. K. Pharmaceutical application of tablet film coating. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):853. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090853.
15. Strelkova A. V., Flisyuk E. V. Problems of applying film coatings during scale-up technology. *Drug development & registration*. 2022;11(4): 150–159. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-150-159.
16. Shohin I. E., Ramenskaya G. V., Vasilenko G. F., Malashenko E. A. In vitro equivalence dissolution test and biopharmaceutical properties of Amlodipine drugs. *Pharmacy*. 2010;5:13–15. (In Russ.)
17. Smekhova I. E., Petrova Yu. M., Kondratieva I. A., Rodygina A. N., Turetskova N. N. The «Dissolution» test and modern approaches to assessing the equivalence of medicines. *Drug development & registration*. 2013;1(2):50–61. (In Russ.)
18. Benet L. Z., Sodhi J. K. Can in vitro-in vivo extrapolation be successful? Recognizing the incorrect clearance assumptions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;111(5):1022–1035.