

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ФЕЛОДИПИНА ИЗ ТАБЛЕТОК НОВОГО СОСТАВА IN VIVO И IN VITRO

Булатов И.П.¹, Сульдин А.В.¹, Котегов В.П.², Пучнина С.В.², Сульдин А.С.¹,
Рудакова И.П.¹, Андреев А.И.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: kaftox@gmail.com;

²Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный университет», Пермь, e-mail: viktor.cotegov@yandex.ru

В статье изложены данные о высвобождении блокатора кальциевых каналов фелодипина из таблеток нового состава, разработанного в Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь. Тест «Растворение» показал, что опытный состав таблеток сохраняет неравномерную диффузию фелодипина из твердой лекарственной формы: выделение большей части дозы происходит в течение первого часа эксперимента. При исследовании состава на животных в условно-терапевтической дозе, равной 3 мг/кг, фелодипин не влиял на параметры ЭКГ и частоту пульса самок крыс. Тогда как в дозе 150 мг/кг он достоверно замедлял у животных частоту пульса и вызывал незначительное расширение комплекса QRS. Причем стоит отметить: выраженность изменений частоты сердечных сокращений в серии с применением сорбента была вдвое меньше, что указывает на замедленное высвобождение активного вещества. В связи с тем, что опытный состав таблеток фелодипина показал недостаточную пролонгацию в опытах in vitro и in vivo, предлагается для достижения оптимальных результатов высвобождения активного вещества использовать комплекс вспомогательных веществ, замедляющих (Метоцель К 100 LV CR) и ускоряющих (лактоза) растворение таблеток.

Ключевые слова: фелодипин, тест «Растворение», модифицированное высвобождение, ЭКГ.

EXTRACTION OF FELODIPINE FROM NEW TABLETS IN VIVO AND IN VITRO

Bulatov I.P.¹, Suldin A.V.¹, Kotegov V.P.², Puchnina S.V.², Suldin A.S.¹,
Rudakova I.P.¹, Andreev A.I.¹

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: kaftox@gmail.com;

²Federal State Educational Establishment of Higher Education "Perm State University", Perm, e-mail: viktor.cotegov@yandex.ru

In the review contains data on the release of the felodipine - calcium channel blocker from tablets of a new composition developed in the Perm State Pharmaceutical Academy, Perm. The dissolution test showed that the experimental formulation of the tablets preserves the uneven diffusion of felodipine: the release of most of the dose during the first hour of the experiment. In the conventional on animals therapeutic dose of 3 mg / kg, felodipine does not affect the parameters of the ECG and the pulse rate of female rats. At a dose of 150 mg / kg, he reliably slowed the pulse rate in animals and caused an insignificant expansion of the QRS complex. Moreover, the intensity of changes in the heart rate in the series with the use of sorbent was half that, indicating a delayed release of the active substance. Because the experimental composition of felodipine tablets showed insufficient prolongation in in vitro and in vivo experiments, it is proposed to use a complex of auxiliary substances slowing down (Metocole K 100 LV CR) and accelerating (lactose) dissolution of tablets in order to achieve optimal release results of the active substance.

Keywords: felodipine, Dissolution test, modified release, ECG.

Фелодипин является современным антагонистом кальциевых каналов второго поколения из группы дигидропиридиновых производных [1; 2], широко применяемым для лечения гипертензии, различных форм стенокардии, синдрома Рейно [3]. Препараты данного ряда по причине особенностей фармакокинетики и фармакодинамики обладают высокой эффективностью и безопасностью, а их антигипертензивное действие обеспечивается при

этом неконкурентной блокадой медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, вследствие чего происходит стойкое снижение тонуса крупных артерий и артериол, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, системного систолического и диастолического артериального давления.

На сегодняшний день на отечественном рынке фелодипин представлен в основном лекарственными препаратами зарубежного производства: таблетки с пролонгированным действием, покрытые оболочкой, в дозах 0,0025, 0,005 и 0,01 г. Использование хорошо известной субстанции в виде отечественной лекарственной формы может повысить эффективность и безопасность терапии сердечно-сосудистых заболеваний и способствовать успешному выполнению Программы ФАРМА 2020.

Для гипертензивных лекарственных средств особенно важным является поддержание равномерной терапевтической плазменной концентрации в крови пациента в течение суток. Таким образом, наиболее предпочтительной в медицинской практике является пролонгированная форма фелодипина. В России зарегистрированы следующие лекарственные препараты фелодипина пролонгированного действия: таблетки, покрытые оболочкой, производства «АстраЗенека» (Великобритания – Швеция) и «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд» (Израиль). Препарат пролонгированного фелодипина, производимый фирмой «АстраЗенека АБ» (Швеция) под торговым наименованием «Плендил», является новатором.

В связи с необходимостью длительного поддержания терапевтических концентраций препарата в крови для исследований была выбрана его лекарственная форма с пролонгированным действием [4].

Лекарственные формы с пролонгированным действием обеспечивают длительное поддержание на постоянном уровне терапевтической концентрации лекарственных веществ в плазме крови, постоянство фармакологического эффекта. Применение таких лекарственных форм, как правило, дает возможность уменьшить курсовую дозу, устранить раздражающее действие лекарственных средств на желудочно-кишечный тракт, уменьшить частоту проявления побочных эффектов.

При создании пероральных пролонгированных лекарственных форм используются различные технологии: создание нерастворимых матричных систем, использование желудочнорезистентных оболочек. Одним из технологических приемов является иммобилизация лекарственного вещества на инертном носителе, например сорбенте, который будет обеспечивать постепенное высвобождение действующего вещества при продвижении таблетки по желудочно-кишечному тракту.

Одним из важнейших требований, предъявляемых к пролонгированным

лекарственным формам, является то, что концентрация действующего вещества должна быть оптимальной (эффективной) в течение определенного периода времени, при этом не должна подвергаться значительным колебаниям по мере высвобождения из лекарственного препарата.

С целью прогнозирования «поведения» пролонгированной лекарственной формы в организме человека проводится определение высвобождения из нее лекарственного вещества *in vitro* и *in vivo*.

Цель: определение высвобождения фелодипина из таблеток *in vitro* по тесту «Растворение» и *in vivo* по выраженности его влияния на ЭКГ животных.

Материалы и методы

Исследование высвобождения проводилось для модельных таблеток фелодипина 10 мг экспериментального состава, полученных путем иммобилизации действующего вещества на сорбенте – кремния диоксиде. Сорбент вводился в таблеточную массу в соотношении 2,5 : 1 по отношению к количеству фелодипина.

Определение высвобождения фелодипина по тесту «растворение» проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII [5] на аппарате Erweka DT-700 (Erweka GmbH, Германия), лопастная мешалка тип 2, дополнительно оборудованный стационарной четырехугольной корзинкой из проволочной сетки. Среда растворения – фосфатный буферный раствор pH 6,5, содержащий 1%-ный раствор натрия лаурилсульфата, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения лопастной мешалки – 100 об/мин. В каждую корзинку помещали по одной таблетке и включали лопастную мешалку. Отбор проб объемом 10 мл проводили через 1, 4 и 7 часов и фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Оптическую плотность испытуемого раствора измеряли на спектрофотометре в максимуме поглощения при длинах волн 362 и 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора, вспомогательные вещества, входящие в состав таблеток, не мешают определению.

Основным аналогом таблеток фелодипина являлся «Плендил таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 10 мг», производства «АстраЗенека АБ» (Швеция).

Проводили корректировку значения оптической плотности (D) испытуемого раствора с учетом возможной мутности.

$$D = D_{362} - D_{450},$$

где D_{362} – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 362 нм;

D_{450} – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 450 нм.

Количество фелодипина, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D_k \times a_0 \times 500 \times V_1 \times P \times 100}{D_{362} \times B \times 200 \times 200 \times 100} = \frac{D_k \times a_0 \times 0,0125 \times V_1 \times P}{D_{362} \times B}$$

где D_k – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_{362} – оптическая плотность стандартного раствора 2 при длине волны 362 нм;

V_1 – объем аликвоты, взятый для приготовления стандартного раствора 2 (5 мл);

a_0 – навеска стандартного образца фелодипина в миллиграммах;

B – содержание фелодипина в одной таблетке в миллиграммах;

P – содержание фелодипина в стандартном образце в процентах (100).

Эксперимент *in vivo* выполнен на белых нелинейных крысах массой 150–160 г в возрасте 12–13 недель, поступивших из питомника лабораторных животных «Пушино» (Московская область).

Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных. Крысы находились по 10 особей в пластиковых клетках на подстилке из мелкой древесной стружки. Температура воздуха в виварии 20–22 °С, влажность – не более 50%, объем воздухообмена (вытяжка/приток) 8:10, световой режим (день/ночь) 1:1.

Использовали животных, которые содержались на стандартной диете для лабораторных животных (ГОСТ Р 50258-92) согласно правилам лабораторной практики проведения доклинических исследований в РФ [6-8].

Длительность карантина составляла 14 дней. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по массе тела ($\pm 10\%$). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы.

При проведении исследований использована субстанция препарата фирмы Zhejiang suno pharmaceuticals co., ltd (Китай).

Препарат вводили перорально через металлический атравматичный зонд, в виде суспензии с крахмальной слизью.

Дозирование осуществлялось исходя из содержания активного компонента.

Состояние сердечно-сосудистой системы характеризовали методом электрокардиографии, снятой во втором стандартном отведении на ЭКЧМП-Н 3051 при скорости лентопротяжного механизма 200 мм/сек и соответствии 1 мВ-20 мм. Показатели

ЭКГ: R-R – длительность полного сердечного цикла; интервал P-Q, характеризующий время распространения возбуждения по предсердиям; длительность желудочкового комплекса QRS и электрической систолы желудочков – интервал Q-T; вольтаж и направленность зубцов P и T; вольтаж зубца R.

Для исследования препарата использовались группы по 8 самок крыс. Кроме того, имелись аналогичные по численности группы контрольных животных, которым вышеуказанным способом вводили эквивалентные объемы растворителя - 1%-ной крахмальной слизи.

Животные были разделены на 3 группы:

первая группа – контроль;

вторая группа – фелодипин;

третья группа – фелодипин, иммобилизированный на сорбенте кремния окись.

Исследования выполнены в двух дозах. В первой из них фелодипин вводили животным через рот в условной терапевтической дозе, равной 3 мг/кг, во второй – из расчета 150 мг/кг. Параметры ЭКГ снимали спустя один час.

Статистическую обработку результатов проводили, используя программу STATISTICA 8,0, с определением t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде выборочного среднего M, ошибки среднего m и достигнутого уровня значимости p. Минимальный уровень значимости различий принимали соответствующим $p \leq 0,05$.

Результаты

Как видно из таблицы 1, фелодипин из комплекса с кремния диоксидом 1 : 2,5 высвобождается относительно быстро. В течение первого часа в раствор переходит около 50,3% действующего вещества. К семи часам высвобождается 78,4% фелодипина.

Таблица 1

Результаты теста «Растворение»

Время растворения	% перешедшего в раствор вещества	
	Таблетки комплекса фелодипина с кремния диоксидом 1:2,5	Таблетки плендил
60 минут	50,3	27,4
4 часа	67,3	60,3
7 часов	78,4	80,6

У животных, получавших стандартный фелодипин, равно как и фелодипин, иммобилизированный на сорбенте кремния диоксида в дозе 3 мг/кг (табл. 2), результаты ЭКГ показали отсутствие отличий функциональных показателей от данных контроля. При

введении фелодипина в дозе 150 мг/кг (табл. 3) у группы крыс, получавших фелодипин в виде субстанции, наблюдалось уменьшение частоты сердечных сокращений на 18,5% по сравнению с контролем ($446,5 \pm 6,7$ и $547,9 \pm 6,5$ соответственно), а у крыс на фоне введения фелодипина, иммобилизованного на сорбенте, частота сердечных сокращений по сравнению с контролем сократилась на 8% ($503,6 \pm 3,7$ и $547,9 \pm 6,5$ соответственно).

Таблица 2

Влияние фелодипина в дозе 3 мг/кг на параметры ЭКГ самок крыс

Серия опытов	Амплитуда зубцов, мВ				Длительность интервалов, сек				ЧСС в мин.
	P	R	S	T	PQ	QRS	QT	RR	
Фелодипин	0,072 $\pm 0,005$	0,372 $\pm 0,018$	0,028 $\pm 0,018$	0,094 $\pm 0,010$	0,039 $\pm 0,001$	0,019 $\pm 0,001$	0,061 $\pm 0,001$	0,111 $\pm 0,001$	536,6 $\pm 6,6$
Фелодипин + кремния окись 1:2,5	0,076 $\pm 0,003$	0,325 $\pm 0,014$	0,017 $\pm 0,012$	0,096 $\pm 0,013$	0,039 $\pm 0,001$	0,018 $\pm 0,001$	0,058 $\pm 0,002$	0,110 $\pm 0,001$	546,5 $\pm 6,6$
Контроль	0,076 $\pm 0,005$	0,374 $\pm 0,027$	0,021 $\pm 0,015$	0,086 $\pm 0,006$	0,039 $\pm 0,001$	0,018 $\pm 0,001$	0,057 $\pm 0,002$	0,110 $\pm 0,002$	545,6 $\pm 8,3$

Достоверность отличий по сравнению с контролем при $P \leq 0,05$ – полужирный шрифт.

Таблица 3

Влияние фелодипина в дозе 150 мг/кг на параметры ЭКГ самок крыс

Серия опытов	Амплитуда зубцов, мВ				Длительность интервалов, сек				ЧСС в мин
	P	R	S	T	PQ	QRS	QT	RR	
Фелодипин	0,076 $\pm 0,003$	0,325 $\pm 0,014$	0,017 $\pm 0,02$	0,096 $\pm 0,013$	0,039 $\pm 0,001$	0,025 $\pm 0,001$	0,058 $\pm 0,002$	0,110 $\pm 0,001$	446,5 $\pm 6,7$
Фелодипин + кремния окись 1:2,5	0,072 $\pm 0,005$	0,372 $\pm 0,018$	0,028 $\pm 0,018$	0,094 $\pm 0,010$	0,038 $\pm 0,001$	0,026 $\pm 0,001$	0,061 $\pm 0,001$	0,111 $\pm 0,001$	503,6 $\pm 3,7$

Контроль	0,077 ±0,005	0,323 ±0,019	0,051 ±0,016	0,089 ±0,009	0,040 ±0,001	0,018 ±0,001	0,059 ±0,002	0,110 ±0,001	547,9 ±6,5
----------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	---------------

Достоверность отличий по сравнению с контролем при $P \leq 0,05$ – полужирный шрифт.

Обсуждение результатов

Для таблеток фелодипина фармакопея США рекомендует проводить анализ по тесту «Растворение» через 2 часа с высвобождением действующего вещества не более 20%, через 4 ч – 45–70% и через 7 часов – не менее 80%. Тест «Растворение» показал, что опытный состав таблеток сохраняет неравномерную диффузию фелодипина: выделение большей части дозы в течение первого часа, что является не желательным.

В условно терапевтической дозе, равной 3 мг/кг, фелодипин не влияет на параметры ЭКГ и частоту пульса животных, что может быть обусловлено особенностями его фармакокинетики: биологическая доступность препарата, составляющая не более 15%, не обеспечивает необходимой концентрации в крови действующего вещества в связи с наличием пролонгирующего агента. Вместе с тем использование фелодипина в этой дозе может быть оправданным при его длительном применении ($T^{1/2} = 25$ часов). В связи с этим была проведена дополнительная серия опытов, в которой его вводили крысам из расчета 150 мг/кг. В этом случае он достоверно замедлял у животных частоту пульса и вызывал незначительное расширение комплекса QRS. Причем выраженность изменений частоты сердечных сокращений в серии с применением сорбента была вдвое меньше, что указывает на замедленное высвобождение активного вещества.

Выводы

Опытный состав таблеток фелодипина показал недостаточную пролонгацию в опытах *in vitro* и *in vivo*. При этом отмечается неравномерная диффузия фелодипина. Таким образом, использование одного кремния диоксида оказалось недостаточным для пролонгирования фелодипина. Представляется целесообразным для достижения оптимальных результатов высвобождения активного вещества, аналогично плендилу, использовать комплекс вспомогательных веществ, замедляющих (Метоцель К 100 LV CR) и ускоряющих (лактоза) растворение таблеток.

Список литературы

1. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность к терапии больных артериальной гипертонией / Т.В. Фофанова [и др.] //

РМЖ. - 2009. - Т. 17. - С. 392–396.

2. Нормализующее влияние фелодипина на показатели суточного профиля артериального давления / А.М. Русина, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24. – С. 29–33.

3. Антагонисты кальция: на пути к расширению показаний / В.В. Фомин // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82. – С. 72–77.

4. Пролонгирование действия фелодипина и 4-АЯК / И.П. Булатов [и др.] // Фармация и общественное здоровье: материалы евразийского конгресса с международным участием. – Екатеринбург, 2014. – С. 381–386.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13 изд. – М., 2015. – Вып. 1-3.

6. Лабораторные животные. – М., 2003. – 25 с.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Часть 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

8. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434 – 2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. № 544-ст. [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200075972> (дата обращения: 25.04.2018).