

УДК: 615.015.16:615.453

## **РОЗРОБКА КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ, ДО СКЛАДУ ЯКОГО ВХОДИТЬ ДІЮЧА РЕЧОВИНА ПЕРИНДОПРИЛ**

**Кушнір Р.В., Руда Н.В.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: [ruslana20kushnir@gmail.com](mailto:ruslana20kushnir@gmail.com)

---

У статті розглядається теоретичний принцип створення нового лікарського засобу антигіпертензивної дії, до складу якого входить діюча речовина периндоприл, саме на вітчизняному фармацевтичному ринку. Був проведений аналіз генеричних лікарських засобів світового ринку. Вивчали можливість комбінування в одному препараті периндоприлу та ще декількох активних фармацевтичних інгредієнтів діуретиків. В ході літературного дослідження, опираючись на європейські патенти, показано, чому саме комбінація периндоприлу, а саме його третбутиламінової солі, та індапаміду має найвищий очікуваний терапевтичний ефект у лікуванні антигіпертензії. Розглянуто фармакологічні особливості кожного з вищезгаданих діючих речовин. Наведено структурні формули просторових форм третбутиламінової солі, які мають найширший спектр застосування.

---

**Ключові слова:** антигіпертензивні засоби, препарати-генерики, периндиприл, індапамід, комбінований препарат, рівень артеріального тиску.

## **DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION ON THE COMBINED DRUG WITH ANTIHYPERTENSIVE ACTION, WHICH INCLUDES PERINDOPRIL**

**Kushnir R.V., Ruda N.V.**

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: [ruslana20kushnir@gmail.com](mailto:ruslana20kushnir@gmail.com)

---

The theoretical principle of creation of a new medicinal product which has antihypertensive effect and includes the active substance called perindopril is considered in this article. The above-mentioned medical product is supposed to be created at the national pharmaceutical market. The analysis of generic medicines from all over the world was conducted. The possibility of combining perindopril with several other active pharmaceutical ingredients diuretics in one and the same medicine was studied. As a part of a literary study and according

to European patents, it is shown why the combination of perindopril (namely its tertbutylamine salt and indapamide) has the highest expected therapeutic effect in the treatment of antihypertension. The pharmacological features of all above-stated active substances were given careful consideration. The structural formulas of spatial forms of tertbutylamine salt, which have the widest spectrum of application, are presented in the article.

---

**Keywords:** antihypertensive drugs, generic drugs, perindipril, indapamide, combined medication, blood pressure.

Проаналізувавши роботи фахівців даної галузі, можемо припустити, що лікарський засіб (ЛЗ) на основі комбінації двох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) буде виявляти достатньо високу терапевтичну дію, а також матиме значний попит на вітчизняному фармацевтичному ринку, оскільки на даний час Україна не виготовляє жоден з препаратів-генериків з периндоприлом та індапамідом.

Периндоприл і його фармацевтично прийнятні солі, особливо його ербумінова та аргінінова солі, мають цінні фармакологічні властивості. Їх основною властивістю є здатність пригнічувати ангіотензин-І-перетворюючий фермент (або кініназу II), що дозволяє запобігти, з одного боку, перетворення декапептидного ангіотензину I в октапептидний ангіотензин II (судинозвужувальний фактор) і, з іншого боку, розщеплення брадикиніну (судинорозширювальний фактор) до неактивного пептиду.

Периндоприл, що має хімічну назву [2S-[1[R\*(R\*)],2альфа,3а бета,7а бета]]-1-[2-[[1-(Етоксикарбонил)бутил]аміно]-1-оксопропил] -октагідро-1H-індол-2-карбонова кислота, описаний в EP 49658. Його синтез є багатостадійним і включає поділ ізомерів за допомогою колонкової хроматографії.

Інгібування АПФ призводить до: зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові, тоді як альдостерон не чинить негативного впливу; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважаючому впливу на судини м'язів та нирок; при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого

лікування. Окрім того, периндоприл знижує артеріальний тиск (АТ) у пацієнтів із нормальним і низьким рівнем реніну у плазмі крові. Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти неактивні. Периндоприл зменшує роботу серця через вазодилататорну дію на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів) – зменшення переднавантаження, та через зменшення загального опору периферичних судин – зменшення постнавантаження на серце. Дослідження, проведені з участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків, зниження загального опору периферичних судин, збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу, збільшення регіонального кровотоку у м'язах. Покращуються показники тестів із фізичним навантаженням.

На даний час є різні сполуки периндоприлу. Серед них найбільшим попитом на фармацевтичному ринку користуються такі солі як периндоприлу аргінін, периндоприлу трет-бутиламін та кальцієва сіль периндоприлу.

Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією, що знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє антигіпертензивну дію синергічного походження, яка є результатом окремих ефектів складових препарату.

Індапамід є сульфонамідним похідним з індоловим кільцем, споріднений фармакологічно з тiazидними діуретиками. Хімічна назва: 4-хлор-N-[2 '(R, S) -метил-1'-індолініл]-3-сульфамойлбензамід. Діюча речовина – білий або майже білий порошок, практично нерозчинний у воді. Речовина визначена відповідно до вимог існуючої Європейської Фармакопеї.. Специфікація включає в себе наступні тести для індапаміду: зовнішній вигляд, розчинність, ідентифікація (ІЧ, УФ-спектрофотометрія, ТСХ), оптичне обертання, споріднені речовини (ВЕРХ), домішки А (ВЕРХ), важких металів, вміст води, сульфатована ясена, аналіз

(ВЕРХ) . Залишки розчинників (ГХ) і розмір частинок також контролюються. Специфікація відповідає Європейській фармакопеї, загальна монографія "Речовини для фармацевтичного застосування" та інструкція ІСН Q6А.

Характеристики відображають всі відповідні атрибути якості активної речовини і були визнані адекватними для контролю якості лікарської речовини.

Метод лазерної дифракції для визначення розмірів частинок був адекватно описаний та підтверджений.

Стандартні матеріали, що використовуються для контролю речовини, адекватно характеризуються.

Дані партійного аналізу обґрунтовують межі, вказують на хорошу ефективність методів тестування та демонструють наявність партії в послідовності виробництва.

Період повторного тестування, згаданий у КЕП, становить п'ять років без спеціальних умов зберігання[1].

Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та меншою мірою – екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію. Антигіпертензивна дія індапаміду як монотерапії триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними. Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин. Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, підвищувати дозу не рекомендується. Більше того, як показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід: не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької

та високої щільності); не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

EP 308341 розкриває покращений синтез периндоприлу в формі трет-бутиламінової солі в промисловому масштабі. Синтез включає реакцію між паратолуолсульфоною сіллю бензилового ефіру (2S, 3aS, 7aS) октагідроіндол-2-карбонової кислоти та N - ((S) -1-карбетоксібутил) -L-аланином в присутності триетиламіну, N, N-діциклогексилкарбодііміда і 1-гідроксибензотриазол. Після завершення реакції отримують бензиловий ефір периндоприлу, який потім відновлюють, ліофілізують і перетворюють в сіль за допомогою трет-бутиламін в етилацетаті.

Найбільш відомою і найбільш використовуваної сіллю периндоприлу є ербумін периндоприлу (рис. 2), а саме сіль з третинним бутиламіном, яка є дуже ефективним судинозвужуючим та антигіпертонічним агентом. Низька температура кипіння трет-бутиламіну робить цю сіль дуже термочутливою і схильною до розкладання при підвищених температурах. Отже, час стійкості лікарського засобу є досить невеликим, особливо в країнах з високими середніми денними температурами. Таким чином, потрібно спосіб отримання більш стабільних композицій лікарських засобів.

Хімічне найменування: 2-метилпропан-2-амін(2S, 3aS, 7aS) -1 - ((S) -2 - ((S) -1-етокси-1-оксопентан-2-аміно) пропаноіл) октагідро-1H-індол- 2-карбоксилат.

Діюча речовина – це білий або майже білий, злегка гігроскопічний кристалічний порошок і він добре розчинний у воді та в етанолі. Це показує поліморфізм: периндоприл ербумін існує у формах гідрату і в безводних поліморфних формах, що демонструються як модифікації  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ .

Молекула має п'ять асиметричних центрів, таким чином, теоретично можуть існувати 32 стереоізомери.

Сtereохімічну чистоту планомірно контролюють відповідно до методів Європейської Фармакопеї.

Процес виробництва був адекватно описаний; Для забезпечення адекватної якості кінцевої речовини були визначені критичні етапи та відповідні елементи контролю. В процесі контролю, які виконуються під час синтезу, придатні для контролю прогресу реакції. Відповідні вимоги до вихідних матеріалів, розчинників та реагентів встановлені.

Докази структури підтверджені елементарним аналізом, масовим спектром, спектрометра ЯМР і за спектрами FT-IR. Поліморфізм контролюється методом рентгенодисперсійної порошкової дифракційної проби, яка звичайно виконується як контрольний процес (IPC 7), який демонструє узгодженість технологічного процесу.

Обговорювалися можливі домішки, що походять із вихідних матеріалів, проміжних продуктів, побічних продуктів та продуктів деградації, щодо їхнього походження та потенційного перенесення в кінцеву лікарську речовину.

Активний фармацевтичний інгредієнт вказаний відповідно до вимог поточної Європейської Фармакопеї. У монографії були встановлені додаткові специфікації для важких металів та для деяких залишкових розчинників, які використовуються у синтезі (контрольоване методом ГХ).

Вміст відповідає вимогам директиви ЕМЕА щодо генотоксичних домішок.

Європейська Фармакопея. Специфікація включає в себе наступні тести для периндоприлу erbumine: зовнішній вигляд, розчинність, ідентифікація (специфічне оптичне обертання, ІЧ, TLC), домішки А (TLC), стереохімічна чистота (ВЕРХ), споріднені речовини (ВЕРХ), вміст води, сульфатована ясена, аналіз (титрування). Специфікація відповідає Європейській Фармакопеї, загальна монографія «Речовини для фармацевтичного застосування» та інструкція ІСН Q6A.

Характеристики відображають всі відповідні атрибути якості активної речовини і були визнані адекватними для контролю якості лікарської речовини. Наведені обмеження належним чином обґрунтовані.

Методи тестування не описані докладно в Європейській Фармакопеї, адекватно складені та достатньо перевірені. Стандартні матеріали, що використовуються для контролю речовини, адекватно характеризуються.

Дані партійного аналізу обґрунтовують межі, вказують на хорошу ефективність методів тестування та демонструють наявність партії в послідовності виробництва[2].

Форми периндоприлу представлені на рисунках 1 і 2.

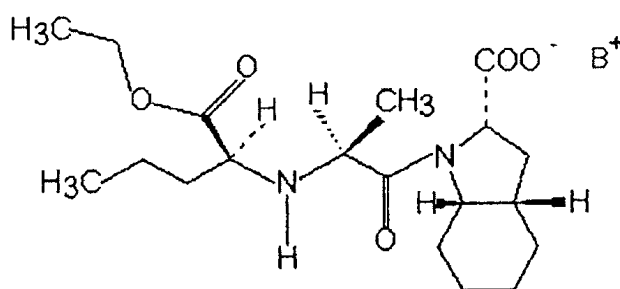


Рисунок 1. Аморфні периндоприлові солі ( $\alpha$  форма);  $B^+$  являє собою лужний або лужноземельний катіон, спосіб їх отримання в промислових масштабах і їх застосування для лікування гіпертонії.

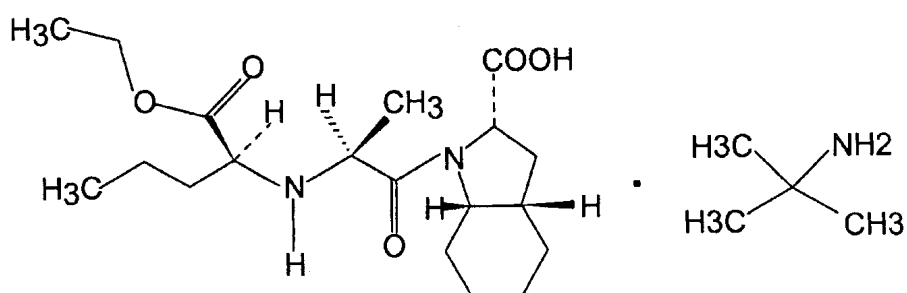


Рисунок 2. Різні поліморфні форми активного компонента периндоприлу ербуміну ( $\beta$  форма).

Такі полімерні форми захищені відповідними патентними заявками:  $\alpha$ -форма заявки WO 01/87835 A1,  $\beta$ -форма заявки WO 01/87836 A1 і  $\gamma$ -форма заявки WO 01.83439 A1.

Відомо використання добавки слабких основних компонентів, головним чином бікарбонату натрію у твердій формі, для поліпшення стабільності композицій, що містять периндоприла ербумін, як показано в патенті WO 2005/094793 A і DE 102004019845 A1, де периндоприл залишається в формі ербумінової солі і не реагує з лужними добавками.

Патентна заявка US 6,696,481 описує сіль периндоприлу з аргініном, яка більш стабільна, ніж ербумінова сіль. У той же час сформульовані недоліки ербумінової солі, і також згадано, що натрієва сіль периндоприлу в чистій формі нестабільна для отримання лікарських засобів, тому що вона перетворюється в масло і розкладається на повітрі.

Попередня патентна заявка WO 2007/058634 A1 описує отримання стабільних композицій периндоприлу в формі аморфних натрієвих солей на інертному носії виходячи з периндоприлу ербуміна або периндоприлу ербуміна гідрату.

Стабільні композиції аморфних периндоприлових солей отримують безпосередньо з периндоприлу (кислоти) без проміжної стадії ербумінової солі. Периндоприл в формі вільної кислоти являє собою ербумінову сіль 2S, 3aS, 7aS) -1 - [(2S) -2 - [[(1S) -1- (етоксикарбоніл) бутил] аміно] -1-оксопропіл] -октагідро-1Н-індол-2-карбонову кислоту (рис. 3).

Вона утворюється в результаті синтезу у вигляді вузького масла, яке не схильне до кристалізації, але може бути перетворено в тверду форму за допомогою сушіння в високому вакуумі.

Вільна кислота формули III може бути використана в формі масла, загуслій субстанції, кристалічній формі, у водних розчинах або у вигляді розчинів в водомістких сумішах.



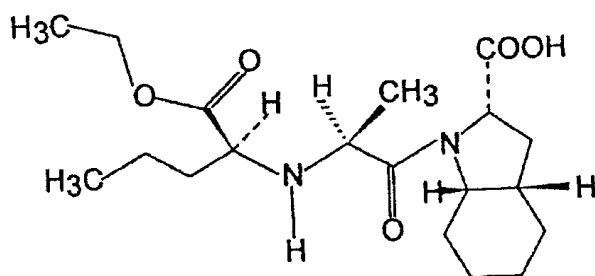


Рисунок 3. Формула ербумінової солі ( $\gamma$  форма).

Поліморфні форми трет-бутиламінової солі периндоприлу описані в EP 1296947, який розкриває форму альфа, отриману з етилацетату, в EP 1294689, який розкриває форму бета, отриману з дихлорметана або етилацетату, в EP 1296948, який розкриває форму гамма, отриману з хлорформа. У заявці на патент WO 2004/113293 компанія Azad розкриває нові дельта і іпсилон форми, отримані за допомогою перекристалізації з трет-бутил метилового ефіру, що містить від 0,9 до 2,5% (об./Об.) води.

Кристалізація з різних розчинників і опис поліморфних форм розкриті в WO 2005/37788 від Lupin.

В GB 2395195 і WO 2004/46172 компанія Cipla описує периндоприла трет-бутиламін моногідрат.

В EP 1647547 від компанії Diagen описані гідратів форми, отримані за допомогою ліофілізації.

Отримання поліморфних форм також описано в JP 2006-169169, JP 2006-290825, SI 21801,

WO 2005/68425, WO 2007/17894, WO 2007/17893, WO 2007/20012, WO 2007/17087 та WO 2007/20009.

Аміносол периндоприла також описані в WO 2006/97941 та WO 2007/17087.

Препарати описані в WO 2005/94793, WO 2005/68490, WO 2006/101462,

WO 2007/25695, WO 2007/58634, RU 2280450 і RU 2282443[3;4;5].

**Мета дослідження:** дослідження лікарських засобів антигіпертензивної дії, до складу яких входить діюча речовина периндоприл, а також аналіз периндоприлу та можливих його комбінацій.

### **Матеріали і методи дослідження.**

При проведенні досліджень були використані методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, математико-статистичного аналізу, а також узагальнення результатів пошуку. Для реалізації мети та поставлених завдань у процесі дослідження були ураховані нормативні вимоги до фармацевтичної розробки лікарських засобів та підходи щодо управління ризиками для якості.

### **Результати дослідження.**

Сучасний фармацевтичний ринок України (імпорт) налічує близько 111 препаратів, основою яких є периндоприл як чиста речовина, так і його комбінації.

Згідно з останніми українськими рекомендаціями, які затверджені МОЗ України (Наказ № 384 від 24.05.2012), 50-75% хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) потребують призначення комбінованої антигіпертензивної терапії [6, 7]. Це пацієнти, які мають 2-й та 3-й ступінь підвищення артеріального тиску (АТ) або високого/дуже високого ризику. Раціональними комбінаціями двох препаратів вважають наступні: діуретик + інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), діуретик + блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), бетаадреноблокатор + дигідропіридиновий антагоніст кальцію (АК), інгібітор АПФ + АК, БРА + АК [8].

На основі бібліографічного аналізу наукових статей, було доведено, що комбінація індапамід + периндоприл забезпечувала кращий контроль нічного та центрального АТ (ЦАТ), значно зменшувала коливання (варіабельність) АТ як упродовж одного візиту, так і між візитами, характеризувалася значно кращим

метаболічним профілем. В інших дослідженнях було доведено, що компоненти даної комбінації зменшують гіпертрофію лівого шлуночка, жорсткість артерій.

На ринку України фіксована комбінація периндоприл+індапамід (БіПрестаріум) представлена компанією «Серв'є» (Франція). Особливістю даної раціональної комбінації є те, що БіПрестаріум має різні дози компонентів комбінації – 5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг і 10/10 мг. Комбінація периндиприл/індапамід достовірно на 28% зменшує ризик розвитку повторного інсульту, чинить дозозалежну антигіпертензивну дію [9, 10].

### **Висновки.**

На підставі аналізу літературних джерел були запропоновані достовірні дані, що дають підстави для подальшої розробки складу комбінованого лікарського засобу на основі периндоприлу та індапаміду для досягнення ефективної антигіпертензивної дії. Актуальність роботи з розробки полягає у її індивідуальності саме на вітчизняному ринку. Це дало би змогу не лише купувати дешевше ефективний препарат, а й розвивати внутрішній промисловий ринок.

### Список літератури.

1. National Institute of Pharmacy Public Assessment Report Number: Directorate of GYEMSZI HU/H/0150/003/DC Budapest, Hungary – 2012. – P. 4-5.
2. National Institute of Pharmacy Public Assessment Report Number: Directorate of GYEMSZI HU/H/0150/003/DC Budapest, Hungary – 2012. – P. 5-6
3. Pat.6534252 USA, МПК7 G 03, С 7/46. Color photographic element comprising a common chromogenic coupler/ Szajewski Richard P., Irving Lyn M. — № 09/871310; Заявл. 31.05.2001; Опубл. 18.03.2003; НПК 430/383.
4. Pat.6570014 USA, МПК7 С 07 D 487/04. Process for preparing triazolopyrimidine derivatives/Chen Chien-Hsing, Yeh Chun-Lin, Chuang Yu-Hwa. — № 10/134504; Заявл. 30.04.2002; Опубл. 27.05.2003; НПК 544/263.

5. Pat.6645918 USA, МПК7 А 01 N 43/54,С 07 D 487/04. N-([1,2,4 Triazoloazinyl)thiophenesulfonamide compounds and their use as herbicides/Arndt Kim E., Johnson T., Ouse D. — № 10/326730; Заявл. 19.12.2002; Опубл. 11.11.2003; НПК 504/241.
6. О. В. Давидович. Клінічна фармакологія і фармакотерапія в кардіології. / О. В. Давидович, Н. Я. Давидович Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. - 318 с.
7. Мельник Л.Г. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Асоціація кардіологів. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ: 2012. - 108 с.
8. Bertrand M. Synergistic effect of perindopril and calcium channel blockers in reventionm of cardiac events and death in coronary artery disease patients: analysis from the EUROPA study / Ferrari R., Remme W., Simoons M., Deckers J.//Am. Heart J. - 2010. - Vol. 159. - P. 795-802.
9. Карпов Ю.А.: Российское исследование ПРИВИЛЕГИЯ: сравнительная эффективность периндоприла и амлодипина в контроле артериального давления у больных артериальной гипертонией// Системные Гипертензии. – 2008. - №2. - 12-16.
10. Calhoun D. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / Jones D., Textor S. et al / Hypertension. - 2008. - Vol. 51. - P. 1403 - 1419.

Стаття надійшла до редакції в листопаді 2018 року.