

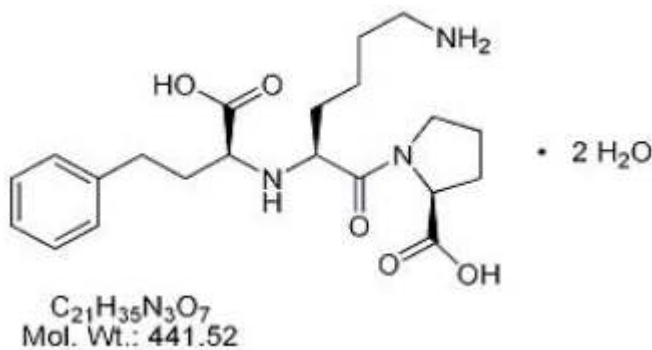
ჩიკვილაძე თ., ლაშაური ნ. ჭინჭარაძე დ., ჯორჯიკია მ., ოთარაშვილი თ., იორამაშვილი ჰ.

ლიზინოპრილის შემცველი პრეპარატის, ლიზინოკორისა და მისი ანალოგის – ზესტრილის *in vitro* გამოთავისუფლების შედარება

თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი, ქართული ფარმაცევტული საწარმო ჯი-ემ-პის -ის ხარისხის უზრუნველყოფის ლაბორატორია

არტერიული წნევის სისტემურ-ჰუმორულ რეგულაციაში მნიშვნელოვანი როლს ასრულებს ანგიოტენზინ-გარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები, ამიტომ არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ გამოყენებული პრეპარატების სხვადასხვა კომბინაციაში დიდი წილი სწორედ მათ უკავიათ. [1,4]

ლიზინოპრილი — კარბოქსიალკილური ჯგუფის შემცველი ანგიოტენზინ გარდაქმნელი ფერმენტების (აგფ) ინჰიბიტორი - ფართოდ გამოიყენება არტერიული ჰიპერტენზიის (მათ შორის სიმპტომური), გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს.



### ნახ. 1. ლიზინოპრილის ქიმიური სტრუქტურა

ჰიდროფილური ბუნების გამო ლიზინოპრილი გამოირჩევა სხვა აგფ ინჰიბიტორებისგან რიგი თავისებურებით:

- მეორე და მესამე თაობის აგფ ინჰიბიტორების უმრავლესობა პროწამალია, რომელიც მხოლოდ ჰიდროლიზური ფერმენტების მოქმედებით გარდაიქმნება აქტიურ ნივთიერებად. ლიზინოპრილი კი თავად წარმოადგენს აქტიურ ნივთიერებას;

- ფარმაკოკონომიკური თვალსაზრისით, ლიზინოპრილი ერთერთი ხელმისაწვდომი აგფ ინჰიბიტორია, რომელიც არ მეტაბოლიზდება ორგანიზმში და სრულად გამოიყოფა თირკმელებით უცვლელი სახით, რის გამოც, სხვა აგფ ინჰიბიტორებთან შედარებით, იგი უსაფრთხოა ღვიძლით დაავადებული პაციენტებისთვის.

- ლიზინოპრილი უმნიშვნელოდ უკავშირდება პლაზმის ცილებს. ამიტომ მისი ფარმაკოკინეტიკა არსებითად არ იცვლება ჰიპოპროტეინემიით დაავადებულ

პაციენტებში. აგრეთვე, იმ პრეპარატებთან კომბინაციის შემთხვევაში, რომელთაც უნარი აქვთ დაარღვიონ სხვა წამლის კავშირი პლაზმის ცილებთან.

აღნიშნული უპირატესობების გამო, ლიზინოპრილი ერთერთი ყველაზე ხშირად დანიშნადი პრეპარატია ჰიპერტენზიისა და გულ-სისხძარღვთა დაავადების სამკურნალოდ [2.5.7.9].

ლიზინოპრილი პოპულარულია საქართველოშიც, რასაც ადასტურებს ის ფაქტიც, რომ მისი შემცველი სამკურნალო პრეპარატები ადგილობრივ ფარმაცევტულ ბაზარზე არსებობს ათეულობით საფირმო სახელწოდებით: დაპრილი-("მედოშემი", კვიპროსი);ლისოპრესი-("გედეონ რიხტერი",უნგრეთი); ლიზიგამა- ("ვორვაგფარმა", გერმანია); ლიზინოპი- ("აჯანტაფარმა" , ინდოეთი); პრინივილი-("მერკ&კო", ნიდერლანდები); სინოპრილი- ("ეცზასიბაში", თურქეთი); ლიზინოტონი- ("აქტავის", ისლანდია); ლიზიპექსალი-("სანდოზი", გერმანია); ლიზინოპრილი გრინდექსი - ("გრინდექსი", ლატვია); ლიზინოპრილი ლეკიპლუსი-("ლეკი", გერმანია); ლიზორილი-("იპკა ლაბორატორის", ინდოეთი) [11].

ლიზინოპრილის 5მგ, 10მგ და 20 მგ-იანი ტაბლეტებს, სახელწოდებით "ლიზინოპრილი", უშვებს ქართული ფარმაცევტული საწარმო "ჯი-ემპი". ლიზინოპრილის ორიგინალი პრეპარატი, სახელწოდებით "პრინივილი" თავდაპირველად შეიქმნა კომპანიაში "Merck" (აშშ), მოგვიანებით, წარმოების ლიცენზია შეისყიდა ბრიტანულმა კომპანიამ "Astra zeneca" და დაიწყო პრეპარატის გამოშვება სახელწოდებით "ზესტრილი".

კვლევის მიზანი - ქართული ფარმაცევტული საწარმო "ჯი-ემ-პის" – ის მიერ წარმოებული, ლიზინოპრილის შემცველი სამკურნალო პრეპარატის – "ლიზინოპრილის" 5 მგ-იანი ტაბლეტების და მისი ანალოგის, ორიგინალი პრეპარატის – "ზესტრილის" in vitro გამოთავისუფლების შედარება.

კვლევის მასალა და მეთოდები [6.8.10]: კვლევის მასალას წარმოადგენდა: ლიზინოპრილის სტან- დარტული ნიმუში (USP, კოდი: QCL/07/2072 სერია QCL/07/2072-01.11.13.; სარეგისტრაციო ნომერი – 83915-83-7), "ლიზინოპრილი" ტაბლეტები 5,0მგ (სერია –120031013, ვადა: 10.2016). «ზესტრილის» (Astra Zeneca, United Kingdom) ტაბლეტები 5,0 მგ (სერია - 6260413, ვადა: 04.2016)

ანალიზისათვის გამოვიყენეთ მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდი.

ქრომატოგრაფირების პირობები [3,10.]: სვეტი: C 8. 4,6 მმX250 მმ; ნაწილაკების ზომა 5 მკმ. ინიცირება 20 მკლ; დეტექტირება - 210 ნმ-ზე; ნაკადის სიჩქარე 1.0 მლ/წთ; ტემპერატურა - 50°C; მოძრავი ფაზა - ფოსფატური ბუფერი/მეთანოლი; 65,0/35,0 pH-3,0 (კოდი: QCL/09/87)

ექსპერიმენტული ნაწილი: ჩავატარეთ ლიზინოპრილისა და ზესტრილის ხსნადობის პარარელური განსაზღვრები მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

ექსპერიმენტის პირობები: გამხსნელი არე – 900,0 მლ 0,1 M ქლორწყალბადმჟავა, ტემპერატურა – 37 ± 0,5 °C, ბრუნვის სიჩქარე - 100 ბრ/წთ, დრო – 30 წთ.

ლიზინოპრილის სტანდარტული ნიმუშის ხსნარის მომზადება:

ავწონეთ 20,0 მგ ლიზინოპრილის ექვივალენტური სტანდარტული ნიმუში (წყლის შემცველობის გათვალისწინებით). აწონილი სტანდარტული ნიმუში მოვათავსეთ 100,0 მლ ტევადობის მარკირებულ საზომ კოლბაში და შევავსეთ ჭდემდე გამხსნელით. (მეთანოლი/წყალი 1/4) დავხარეთ საზომი კოლბა კუთხით და ჩავაგდეთ მასში მაგნიტი. კოლბა დავდგით გამორთულ მაგნიტურ სარეველაზე და ჩავრთეთ სარეველა. გამოწვლილვა გავაგრძელებთ ნიმუშის სრულ გახსნამდე. მიღებული ხსნარი გავფილტრეთ 0,45  $\mu\text{m}$  ზომის შპრიცის ფილტრით (კოდი: QCL/11/04). (ლიზინოპრილის სტანდარტული ნიმუშის ძირითადი ხსნარი).

ლიზინოპრილის სტანდარტული ნიმუშის ძირითადი ხსნარიდან ავიღეთ 5,0 მლ, მოვათავსეთ 200,0 მლ ტევადობის გამზომ კოლბაში და შევავსეთ ჭდემდე 0,1 N მარილმჟავით,

სტანდარტული ნიმუშის ინიცირება მოვახდინეთ 2-ჯერ. მიღებული ქრომატოგრაფიული ჩანაწერიდან გავიანგარიშეთ პიკის ფართობები (გადახრა დასაშვებია მაქს. 2%).

გამხსნელი არის მომზადება:

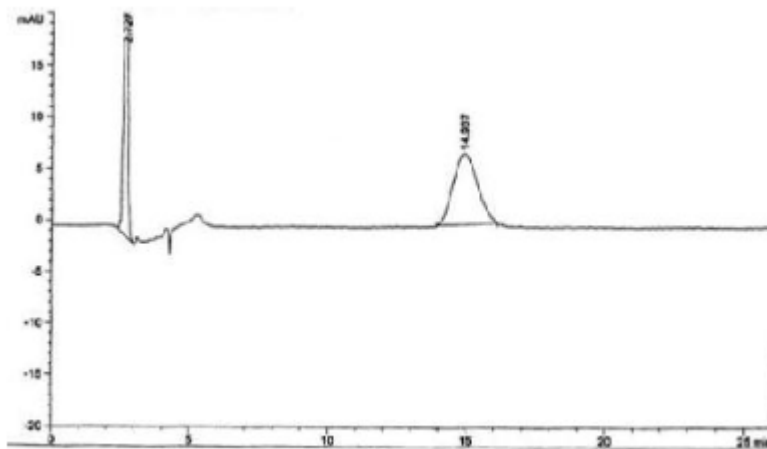
ავიღეთ 19,6 მლ კონცენტრირებული ქლორწყალბადმჟავა.

მოვათავსეთ 2000,0 მლ ტევადობის გამზომ კოლბში და შევავსეთ ჭდემდე წყლით ქვედა მენისკით.

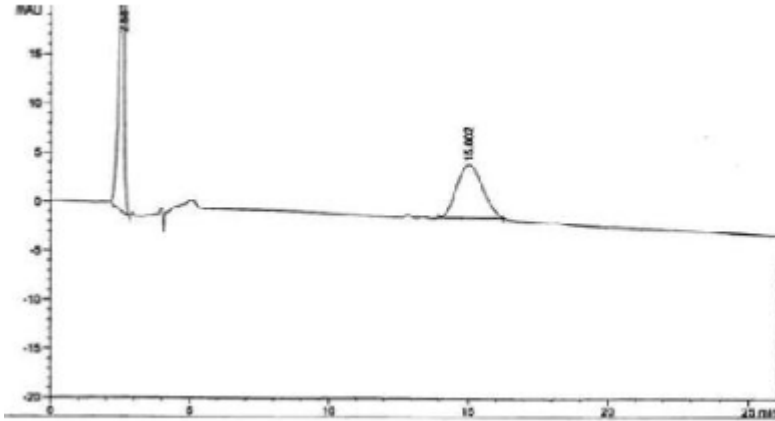
საკვლევი ნიმუშების მომზადება:

მომზადებული გამხსნელი არის 900,0-900,0 მლ ჩავასხით ექვს მბრუნავ კალათაში. აპარატზე დავაყენეთ საჭირო პარამეტრები. კალათებს გავუკეთეთ შესაბამისი მარკირება. დაველოდეთ ტემპერატურის მიღწევას  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ -მდე. ერთდროულად ჩავაგდეთ ექვსივე კალათაში თითო ტაბლეტი ლიზინოპრილი/ზესტრილი და მაშინვე ჩავრთეთ აპარატი "SET" ლილაკზე თითის დაჭერით.

ტესტის დასრულების შემდეგ ექვსივე კალათიდან ერთდროულად ავიღეთ ნიმუშები და გავფილტრეთ 0,45  $\mu\text{m}$  ზომის შპრიცის ფილტრით (კოდი: QCL/11/ 04). კალათებიდან მარკირებები გადავიტანეთ შესაბამის ჭურჭელზე. მოვახდინეთ ნიმუშების ინიცირ- ება მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფში.

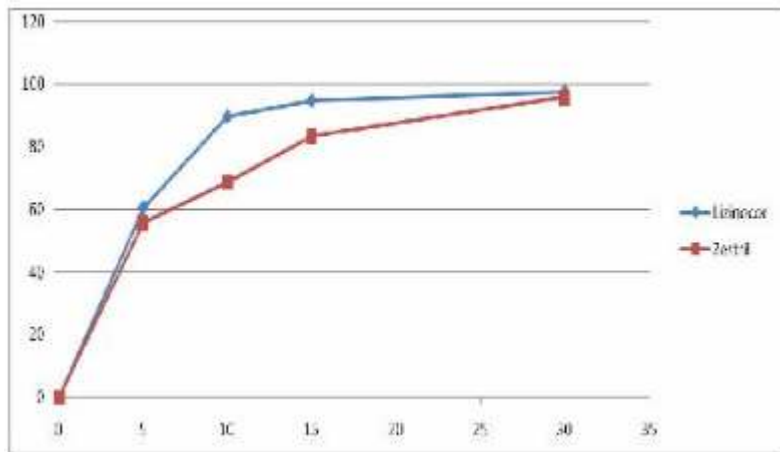


ნახ. 2 ლიზინოკორის ხსნადობის გრაფიკი (15 წუთში )



ნახ.3 ზესტრილის ხსნადობის გრაფიკი (15 წუთში)

ნიმუშის ალების დრო (წთ)	0	5	10	15	30	
დასახელება სერია	ლიზინოკორი 5,0 მგ და (120031013)	0	60,71	89,73	94,80	97,65
დასახელება და სერია	ზესტრილი 5,0 მგ (62604)	0	55,78	68,64	83,31	95,88



ნახ.4 ლიზინოკორისა და ზესტრილის ხსნადობის განსაზღვრის გრაფიკი

კვლევის შედეგები: საკვლევი ნივთიერების ხსნადობა ( %) გამოვიანგარიშეთ ფორმულით:

$$X = \frac{S_2 \times a \times P}{V_1 \times S_1 \times 100} \times V_2 \times \frac{100}{d}$$

ცხრილი 1 . ლიზინოკორისა და ზესტრილის ხსნადობის განსაზღვრის მონაცემები

ღიზინოვანი და სხვა ნიმუშის აღების ვარიანტი	a	d	p	S0	S1	S2	V1	V2	ხსნარობა %	ხსნარობა % (საშუალო)
ღიზინოვანი 5,0 მგ ტაბ. (120031013) (5 წთ)	20,0	5,0	100,0	8909,65	8909,65	290,21	100,00	500,0	65,88	60,71
	20,0	5,0	100,0	8808,65		244,80	100,00	500,0	55,53	
ღიზინოვანი 5,0 მგ ტაბ. (120031013) (10 წთ)	20,0	5,0	100,0			395,23	100,00	500,0	69,73	69,73
	20,0	5,0	100,0			395,28	100,00	500,0	69,74	
ღიზინოვანი 5,0 მგ ტაბ. (120031013) (15 წთ)	20,0	5,0	100,0			413,70	100,00	500,0	83,82	94,80
	20,0	5,0	100,0			421,47	100,00	500,0	95,68	
ღიზინოვანი 5,0 მგ ტაბ. (120031013) (30 წთ)	20,0	5,0	100,0			428,24	100,00	500,0	97,22	97,55
	20,0	5,0	100,0			432,08	100,00	500,0	98,09	
ზესტრილი 5,0 მგ ტაბ. (62604) (5 წთ)	20,0	5,0	100,0			241,31	100,00	500,0	54,78	55,78
	20,0	5,0	100,0			250,07	100,00	500,0	58,77	
ზესტრილი 5,0 მგ ტაბ. (62604) (10 წთ)	20,0	5,0	100,0			307,71	100,00	500,0	69,86	68,84
	20,0	5,0	100,0			298,95	100,00	500,0	67,41	
ზესტრილი 5,0 მგ ტაბ. (62604) (15 წთ)	20,0	5,0	100,0			352,61	100,00	500,0	80,05	83,31
	20,0	5,0	100,0			381,38	100,00	500,0	86,58	
ზესტრილი 5,0 მგ ტაბ. (62604) (30 წთ)	20,0	5,0	100,0		421,56	100,00	500,0	95,70	95,88	
	20,0	5,0	100,0		423,09	100,00	500,0	98,05		

X - ხსნარში გადასული საკვლევი ნივთ.-ის რ-ბა (%)

S2 - საანალიზო ხსნარიდან მიღებული პიკის ფართობი

S1 - სტანდარტული ნიმუშის ხსნარიდან მიღებული პიკის ფართობი

a - სტანდარტული ნიმუშის წონაკი (მგ)

p - სტანდარტული ნიმუშის მასური წილი (%)

v1 - სტანდარტული ხსნარის მოცულობა (მლ)

v2 საკვლევი ნიმუშის ხსნარის მოცულობა (მლ)

d - ერთი ტაბლეტის დოზა (მგ)

30 წუთის განმავლობაში ხსნარში უნდა გადავიდეს, ეტიკეტზე მითითებული ლიზინოპრილის არანაკლებ 80%. ხსნარში გადასული ლიზინოპრილის რაოდენობა გამოვიანგარიშეთ ფორმულით:

$$X_{საშ} = \frac{X_1 \times X_2 \times X_3 \times X_4 \times X_5 \times X_6}{6}$$

როგორც წარმოდგენილი მასალიდან ჩანს, ლიზინოპრილის გამოთავისუფლების საშუალო პროცენტული რაოდენობაა - 97,65%, ზესტრილის - 95,88%. ზესტრილთან შედარებით გადახრა არის + 1,84% (ნორმა ± 5%).

ქართული ფარმაცევტული საწარმო ჯი-ემ-პი -ის მიერ წარმოებული, 5 მგ ლიზინოპრილის შემცველი “ლიზინოპრილის” ტაბლეტები ხასიათდება კარგი გამოთავისუფლების ხარისხით. მიღებული მონაცემების გამოყენება შესაძლებელია

ლიზინოპრილის ანალოგების სხვადასხვა დოზიანი ტაბლეტების კვლევისათვის სამეცნიერო ან პრაქტიკული მიზნით.

### ლიტერატურა:

1. Артериальная гипертензия новый взгляд на ингибиторы АПФ [электронный ресурс] / Яблучанский Н.И. // Medicus Amicus - 2007. Режим доступа к журн.:
2. Беликов В.Г. - Фармацевтическая химия. Москва 2007.С 317-321
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XII 2007 .ст 579-581
4. Григорьев Ю.В. Рациональная антигипертензивная терапия // ГВМУ МО РФ, ГИУВ МО РФ: Методические рекомендации. - М., 2000.
5. Д.В. Преображенский, Н.И. Некрасова, И.В. Талызина и др Лизиноприл - гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения *"Здоровье Украины"* 4 (257) февраль г. с.18
6. British Pharmacopoeia. 2009. P 3509-3513 7. Hernandez Prada J.A., Ferreira A.J., Katovich M.J., Shenoy V., Qi Y., Santos R.A., Castellano R.K., Lampkins A.J., Gubala V., Ostrov D.A., Raizada M.K. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents // Hypertension. 2008. Vol. 51. P. 1312-1317. 8.Jamkhandi C.M1, Chandrasekhar Javali2, M.S.Niranjan//Developed Analytical Methods for Lisinopril- An Ace Inhibitor// Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research *Issue 2 (Vol. 1) 2011*ISSN: 2231-2560
9. Steckelings U.M., Unger T. The renin-angiotensin-aldosterone system; in Mancia G, Grassi G, Kjeldsen S (eds): Manual of Hypertension of The European Society of Hypertension. Abingdon, Informa HealthCare, 2004. Vol. 14. P. 110-116.
10. WAEL ABU DAYYIH1\*, SARAH ALSAID, MOHAMMED HAMAD2, FAISAL AL AKAYLEH3, EYAD MALLAH1 // DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AREVERSE PHASE HPLC METHOD FOR SIMULTANEOUS ESTIMATION OF SOME PRILLS IN DRUG FORMS //International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Vol 5, Issue 1, 2013 ISSN- 0975-1491
11. <http://mis.ge/ka/FindDrug.jspClear=True>

**Chikviladze T., Lashauri N.,Chincharadze D.,Jorjikia M., Otarashvili T.,Ioramashvili H.**

**DETERMINATION OF IN VITRO OUTLET OF LIZINOPRIL CONTAINING MEDICAL PREPARATION "LIZINOCOR" AND ITS ANALOGUE USING METHOD OF HIGHPERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

**TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY  
LABORATORY OF MANAGEMENT OF QUALITY OF GEORGIAN PHARMACEUTICAL  
COMPANY "GMP"**

ACE Inhibitors represent the first class of anti hypertensive agents that was designed and developed on the basis of a well-defined physiopathological axis of arterial hypertension, a vascular disorder that is now becoming one of the major causes of morbidity/mortality, not only in developed societies but also in the highly populated developing countries.

An angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, the carboxylalkyl compounds derivated lizinopril is a pharmaceutical drug, used primarily for the treatment of hypertension (elevated blood pressure) and congestive heart failure.

Purpose of investigation was – comparison of in vitro outlet of 5 mg tablets of "Lizinacor" containing Lizinopril, produced by the Georgian pharmaceutical company "GMP" and its analogue "Zestril" using method of high-performance liquid chromatography.

According to the received results average percent quantity outlet of "lizinacor" is 97,65 %, "Zestril" – 95, 88%;. Inclination in comparison with Zestril is 1,85 %, (norm  $\pm$  5 %). "Lizinacor" 5 mg tablets containing Lizinopril produced by the Georgian pharmaceutical company "GMP" are characterized by good outlet quality.