

UDC: 615.453.6.015.14:615.243.6
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.68-75](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.68-75)

Received: June 24, 2022

Accepted: August 08, 2022

Дослідження профілів розчинення таблеток Амлодипіну з еналаприлом

Бегей Наталія, Тригубчак Оксана

АТ «Фармак», м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Behei Natalia

E-mail: beheinatalia@ukr.net

Анотація: забезпечення якості при виробництві лікарських препаратів є всеохоплюючою концепцією. Якість лікарських засобів має бути гарантована на всіх стадіях виготовлення – від розроблення, дослідження й виробництва до впровадження та оптимального застосування. Все це закладено у вимоги низки належних практик: GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Велике значення при розробці твердих лікарських форм надається вивченню швидкості вивільнення діючих речовин та в середовищах з різним показником кислотності. Для оцінки якості розроблених комбінованих таблеток Амлодипіну з еналаприлом, прогнозування швидкості вивільнення діючих речовин з них, а відповідно прояву терапевтичної дії на організм. Метою роботи було вивчити профілі розчинення таблеток Амлодипіну з еналаприлом у порівнянні з оригінальними монопрепаратами. Об'єктами дослідження були розроблений засіб Амлодипіну з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг та відповідні оригінальні монопрепарати: Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг (амлодипін) та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг (еналаприл). Дослідження проводилися згідно Фармакопейних вимог з використанням приладу для розчинення USP I (лопати). Середовища розчинення – 900 мл буферних розчинів рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Аналіз здійснювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії. В якості рухомої фази застосовували розчин калію дигідрофосфату у воді (рН 4,0). Детектування проводили за довжини хвилі 215 нм. Було здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення засобу Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг з кінетикою розчинення оригінальних монопрепаратів Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг. Встановлено, що через 15 хв. в середовищі рН 6,8 еналаприлу малеат вивільняється з розроблених комбінованих таблеток лише на 83,6 %, а впродовж 30 хв. спостерігалось повне вивільнення обох активних фармацевтичних інгредієнтів у всіх досліджуваних середовищах. Виявлено високе значення фактора подібності профілю розчинення розроблюваного препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг до оригінальних монопрепаратів: рН 1,2: амлодипін – 92,3, еналаприл – 86,5; рН 4,5: амлодипін – 94,8, еналаприл – 86,3; рН 6,8: амлодипін – 96,2, еналаприл – 80,2. Було визначено, що біофармацевтичні фактори, до яких належать фізико-хімічні властивості амлодипіну та еналаприлу, склад допоміжних речовин, особливості технологічного процесу, мають вплив на кінетику розчинення досліджуваного препарату на основі амлодипіну та еналаприлу. Отже, запропоновані комбіновані таблетки Амлодипіну з еналаприлом аналогічні відповідним референтним монопрепаратам і можуть бути використані в експериментальній і практичній медицині.

Ключові слова: амлодипін, вивільнення лікарських засобів, еналаприл, таблетки, терапевтична еквівалентність, фармакокінетика.

Вступ

Закон України «Про лікарські засоби» описує загальні вимоги до лікарських засобів, а також, повідомляє, що ліки, які виробляються та реалізуються населенню, мають бути ефективними, безпечними та якісними (The Verkhovna Rada of Ukraine, 1996).

Забезпечення якості при виробництві лікарських препаратів є всеохоплюючою концепцією. Якість лікарського засобу – це сукупність характеристик, які дозволяють йому задовольнити споживача (пацієнта) та відповідати встановленим законодавством вимогам (без спричинення загрозливих для життя шкідливих наслідків та побічних реакцій) (Shapovalov et al., 2019). Якість лікарських засобів має бути гарантована на всіх стадіях виготовлення – від розроблення, дослідження й виробництва до впровадження та оптимального застосування. Це закладено у вимоги низки належних практик: GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP.

Велике значення при розробці твердих лікарських форм надається вивченню ступеня вивільнення діючих речовин у часі та в середовищах з різним показником кислотності (pH) (Ministry of Health of Ukraine, 2020).

Згідно документів ВООЗ і FDA, ЕМА для твердих лікарських засобів для перорального застосування з негайним вивільненням дослідження біоеквівалентності *in vivo* можна замінити вивченням порівняльної кінетики розчинення *in vitro* за процедурою «біовер» (Muselik et al., 2021).

Для препаратів з діючими речовинами, що належать до I та III класу Біофармацевтичної система класифікації (БСК) дозволено не використовувати дослідження біоеквівалентності *in vivo* (Gureyeva et al., 2015). Біоеквівалентність досліджуваних лікарських засобів може бути доведена за допомогою вивчення еквівалентності *in vitro*, якщо діюча речовина, яка входить у препарат має високу розчинність і проникність, а також профілі розчинення досліджуваних лікарських засобів у трьох середовищах розчинення зі значеннями pH 1,2; 4,5 і 6,8.

Лікарські засоби, які розчиняються більше 85 % протягом 15 хвилин або швидше у всіх трьох середовищах, профілі розчинення порівнювати не потрібно. Якщо активний фармацевтичний інгредієнт вивільняється на 85 % за 30 хв., потрібне оцінювання профілів вивільнення, то фактор подібності має складати більше ніж 50 %. Процедура «біовер» надає вичерпну інформацію про допоміжні речовини, які входять до складу лікарського засобу (Farah et al., 2020; Melian et al., 2021).

Прикладом I і III класу БСК є розроблений вітчизняний комбінований засіб на основі амлодипіну та еналаприлу.

Амлодипін бесилат є 3-етил 5-метил (4RS)-2-[(2-аміно етокси)метил]-4-(2-хлор-феніл)-6-метил-1,4-дигідро-піридину-3,5-дикарбоксилату бензенсульфонат. Це порошок білого або майже білого кольору. Розчинність 1 граму у воді складає 1000 мл. Згідно БСК амлодипіну відноситься до I класу, тобто має високу розчинність – 1 мг/мл та високу біодоступність 74±17 % (Golovenko et al., 2010). Амлодипін – синтетичний препарат, що є похідним дигідропіридину та належить до групи блокаторів кальцієвих каналів. (Hussan et al., 2019)..

Еналаприл малеат є 1-[N-[S]-1-карбокси-3-фенілпропил]-L-аланіл]-L-пролін-1'-етилового ефіру малеату. Це білий або майже білий прозорий порошок, мало розчинний у воді – при температурі 20°C розчиняється 25 мг/л (Tocco et al., 1982). Відноситься до III класу БСК. Еналаприл є антигіпертензивним засобом та використовується для профілактики серцевої недостатності, дисфункції лівого шлуночка. За рахунок швидкого розкладання в організмі на еналаприлат, що є сильним інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту, еналаприл діє на ренін-ангіотензин перетворюючу систему (Faruqi & Jain, 2021; Verbeeck et al., 2017).

Мета

Для оцінки якості розроблених таблеток Амлодипіну з еналаприлом, прогнозування швидкості вивільнення діючих речовин з них, а відповідно прояву терапевтичної дії на орга-

нізм, необхідно вивчити профілі розчинення таблеток Амлодипіну з еналаприлом у порівнянні з оригінальними монопрепаратами.

Матеріали і методи

Об'єктами дослідження були розроблений засіб Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг та відповідні оригінальні монопрепарати: Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг с. 19149 (амлодипін) та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг с. 01501A (еналаприл).

Дослідження проводили згідно фармакопейних вимог (European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care of the Council of Europe, 2016; State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality», 2015) з використанням приладу для розчинення USP I (лопати). Швидкість обертання лопаті становив 50 об/хв. Середовища розчинення – 900 мл буферних розчинів рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Відбір проб здійснювали в точках 5, 10, 15 та 30 хв. Для амлодипіну додатково досліджували вивільнення через 20 хв. Аналіз здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії, з використанням колонки Intersil ODS – 3, розміром 4,6 мм x 50 мм, з розміром часток 5 мкм. В якості рухомої фази застосовували розчин калію дигідрофосфату у воді (рН 4,0). Детектування проводиться за довжини хвилі 215 нм.

Результати

В результаті проведених досліджень кінетики вивільнення розробленого та референтного препаратів у трьох стандартних середовищах з рН 1,2, 4,5 та 6,8 було встановлено, що розчинення відбувається швидко та становить більше 80 % амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату протягом 15 хв. В середовищі з рН 6,8 еналаприл малеат вивільняється дещо повільніше (83,6 % за 15 хв для розробленого та 82,6 % для референтного препарату), повне вивільнення досягається протягом 30 хв. Розчинення не залежить від рН середови-

ща як для розробленого так і для референтних препаратів, що є характерним для діючих речовин I або III класу БСК.

Для розробленого комбінованого препарату характерно те, що діючі речовини вивільняються з таблеток з різною швидкістю. Так в першій точці контролю 5 хв еналаприл малеат в розробленому препараті вивільняється більш повільно (26,1 %, 26,7 %, 17,7 % в середовищах рН 1,2, 4,5 та 6,8 відповідно), тоді як амлодипін бесилат вивільняється на 77,2, 80,9, 79,3 % в кожному середовищі відповідно. Повне вивільнення діючих речовин у всіх досліджуваних середовищах досягається через 30 хв.

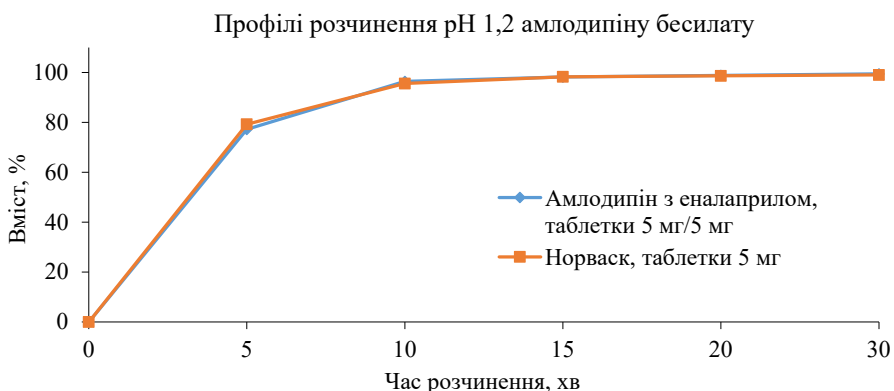
Результати дослідження профілів розчинення розробленого та референтного препаратів представлені в таблицях 1 та 2.

Графічне зображення профілів вивільнення діючих речовин з розроблених комбінованих таблеток Амлодипіну з еналаприлом в порівнянні з референтними монопрепаратами Норваск (амлодипіну бесилат) та Берліприл (еналаприл) представлені на рис. 1-6.

На рисунку 1 представлені профілі вивільнення амлодипіну бесилату з розробленого та референтного препаратів в середовищі рН 1,2. Як видно з рисунку для обох препаратів характерно швидке вивільнення, протягом перших 15 хв вивільняється близько 100 % діючої речовини. Профілі розчинення є подібними.

Відповідно до рисунку 2, профілі розчинення еналаприлу малеату в середовищі рН 1,2 також показують подібність між референтним та розробленим препаратами. Повне ви-

Рисунок 1. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 1,2



Час, хв	Вивільнення амлодипіну бесилату з розробленого препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки, %						Вивільнення амлодипіну бесилату з референтного препарату Норваск, таблетки, %					
	0	5	10	15	20	30	0	5	10	15	20	30
Середовище 0,1 М кислоти хлористоводневої з рН 1,2												
Середнє значення (n=12)	0	77,2	96,4	98,2	98,9	99,5	0	79,3	95,6	98,3	98,7	99,0
Відносне стандартне відхилення	0	4,5	4,4	3,8	2,8	4,6	0	4,0	2,8	1,4	1,3	1,2
Середовище ацетатного буферного розчину з рН 4,5												
Середнє значення (n=12)	0	80,9	94,2	98,7	99,3	99,5	0	81,7	95,7	98,2	99,2	99,7
Відносне стандартне відхилення	0	5,4	4,2	2,4	1,2	1,1	0	7,0	3,8	2,7	2,0	1,4
Середовище фосфатного буферного розчину з рН 6,8												
Середнє значення (n=12)	0	79,3	96,3	98,1	99,1	99,1	0	78,5	95,5	98,5	99,4	99,9
Відносне стандартне відхилення	0	6,0	3,1	3,3	2,3	2,6	0	5,5	2,9	1,6	1,3	1,3

Таблиця 1. Результати дослідження кінетики вивільнення амлодипіну з розробленого та референтного препаратів

вивільнення діючої речовини досягається протягом 30 хв.

В середовищі рН 4,5 (рисунок 3 та 4) характер вивільнення як для амлодипіну бесилату так і для еналаприлу малеату аналогічний вивільненню в середовищі рН 1,2. Профілі ви-

вільнення референтного та розробленого препаратів є подібними.

В середовищі рН 6,8 діючі речовини вивільняються повільніше (рисунок 4 та 5), проте профіль розчинення однаковий як для референтного так і для розробленого препаратів.

Таблиця 2. Результати дослідження кінетики вивільнення еналаприлу з розробленого та референтного препаратів

Час, хв	Вивільнення еналаприлу малеату з розробленого препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки, %					Вивільнення еналаприлу малеату з референтного препарату Берліприл, таблетки, %				
	0	5	10	15	30	0	5	10	15	30
Середовище 0,1 М кислоти хлористоводневої з рН 1,2										
Середнє значення (n=12)	0	26,1	68,8	97,4	100,2	0	26,9	66,1	96,3	99,4
Відносне стандартне відхилення	0	10,3	7,2	4,4	3,1	0	9,9	8,5	2,4	2,1
Середовище ацетатного буферного розчину з рН 4,5										
Середнє значення (n=12)	0	26,7	65,8	98,9	101,4	0	26,0	65,4	97,1	98,9
Відносне стандартне відхилення	0	12,3	4,7	1,4	1,3	0	7,0	5,6	3,3	3,8
Середовище фосфатного буферного розчину з рН 6,8										
Середнє значення (n=12)	0	17,7	53,1	83,6	101,8	0	19,8	49,4	82,6	100,6
Відносне стандартне відхилення	0	11,0	8,8	5,4	2,6	0	16,1	9,1	6,1	2,5

Фактори подібності комбінованих таблеток Амлодипіну з еналаприлом 5 мг/5 мг у порівнянні з оригінальними монопрепаратами Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг (амлодипін) та Берліприл (BERLINSCHMIE), таблетки 5 мг (еналаприл) показано у вигляді таблиці 3.

Таким чином, всі одержані фактори подібності (f_2) становлять ≥ 50 (табл. 2), що свідчить про те, що розроблений комбінований препарат у вигляді таблеток Амлодипіну з еналаприлом є подібним до референтних монопрепаратів.

Обговорення

В таблицях та на рисунках показано порівняльні дослідження кінетики розчинення засобу Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг з кінетикою розчинення оригінальних монопрепаратів Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг та Берліприл (BERLINSCHMIE), таблетки 5 мг у середовищах з рН 1,2, 4,5 та 6,5. Виявлено високе значення фактора подібності – від 80,2 до 94,8 в залежності від середовища – профілю розчинення розроблюваного препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг до оригінальних монопрепаратів.

За результатами *in vitro* було встановлено, що досліджені профілі розчинення препаратів Амлодипіну з еналаприлом, Норваску та Берліприлу у різних буферних системах є подібними та забезпечуватимуть із високим від-

сотком подібності терапевтичний ефект препарату *in vivo*.

Було визначено, що біофармацевтичні фактори, до яких належать фізико-хімічні властивості амлодипіну та еналаприлу, склад допо-

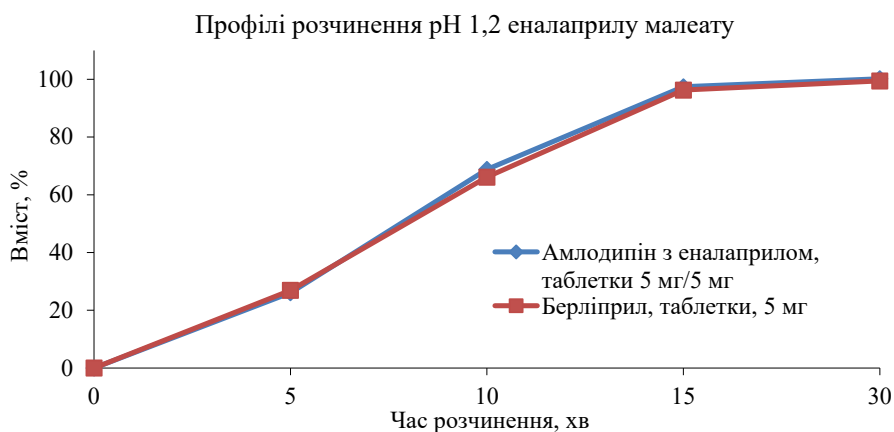


Рисунок 2. Профілі розчинення еналаприлу малеату з таблеток в середовищі з рН 1,2

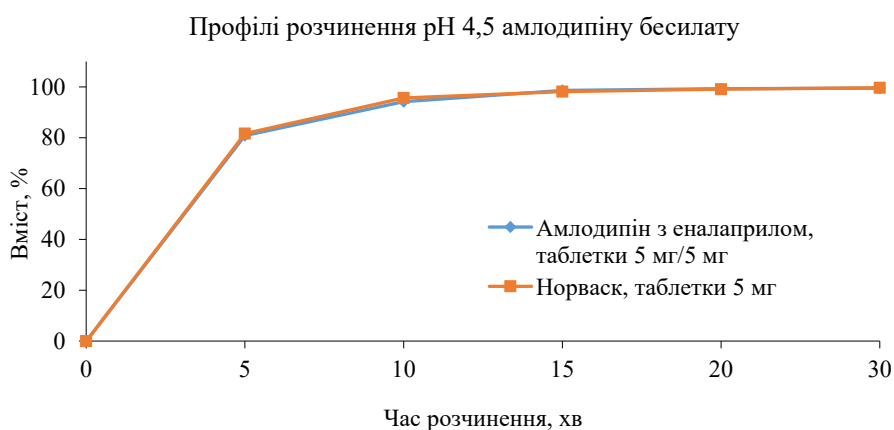


Рисунок 3. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 4,5

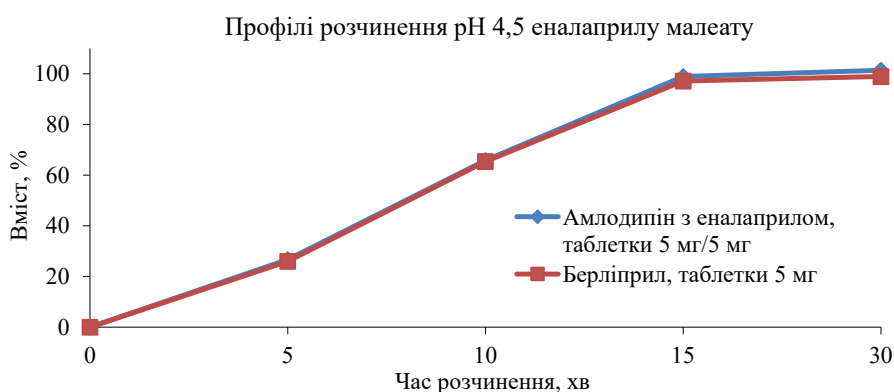


Рисунок 4. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 4,5

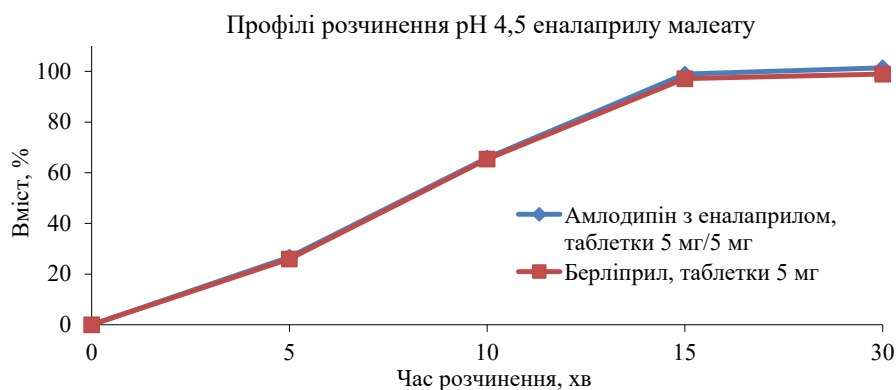


Рисунок 5. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 6,8,

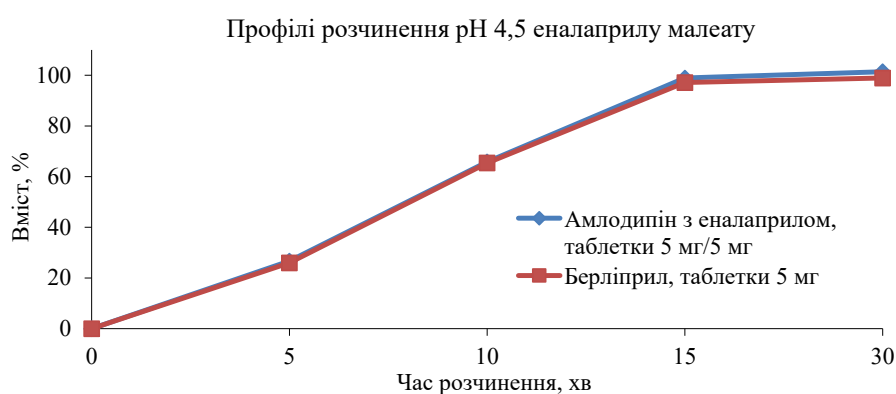


Рисунок 6. Профілі розчинення еналаприлу малеату з таблеток в середовищі з рН 6,8,

міжних речовин, особливості технологічного процесу, мають вплив на кінетику розчинення досліджуваного препарату на основі амлодипіну та еналаприлу.

Висновки

1. Досліджені нами розроблені комбіновані таблетки мають подібний характер вивільнення амлодипіну бесилату в порівнянні з оригінальним монопрепаратом Норваском (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг. Фактор подібності (f2) складає більше 90.

Таблиця 3. Фактори подібності Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг порівняно з Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг (амлодипін) та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг (еналаприл)

f2	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
амлодипін	92,3	94,8	96,2
еналаприл	86,5	86,3	80,2

Розчинення відбувалося швидко та становило більше 98 % амлодипіну бесилату протягом 15 хв.

2. Досліджені нами розроблені комбіновані таблетки мають подібний характер вивільнення еналаприлу малеату в порівнянні з оригінальним монопрепаратом Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг. Фактор подібності (f2) складає більше 80. Розчинення в середовищах 1,2 та 4,5 відбувалося швидко та становило більше 96 % еналаприлу малеату протягом 15 хв. В середовищі з рН 6,8 еналаприл малеат вивільняється дещо повільніше (83,6 % за 15 хв для розробленого та 82,6 % для референтного препарату), повне вивільнення досягається протягом 30 хв.

3. Запропоновані комбі-

новані таблетки Амлодипіну з еналаприлом аналогічні відповідним референтним монопрепаратам Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг і можуть знайти використання в експериментальній і практичній медицині.

Фінансування

Дана стаття є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530).

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-3913-6266](https://orcid.org/0000-0003-3913-6266) (B, C, D, F) Beheii Nataliia,
(A, B, D, F) Tryhubchak Oksana

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care of the Council of Europe (EDQM). (2016). European Pharmacopoeia current hot topics. Strasbourg: Council of Europe.

Farah, K., Syed, M. F. H., Madiha, M., Rabia, N., Sana, G., Iyad, N. M., & Fouzia, H. (2020). Comparative analysis of biopharmaceutical classification system (BCS) based biowaiver protocols to validate equivalence of a multisource product. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 14(7), 212-220. doi: 10.5897/AJPP2020.5130.

Faruqi, A., & Jain, A. (2021). Enalapril. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Golovenko, M. Ya., Baula, OP, & Borisyuk, I. Yu. (2010). Biopharmaceutical classification system. *Kyiv – 2010*. – 300 p.

Gureyeva, S. N., Albedhani, O. S., & Groschoviy, T. A. (2015). Application of biopharmaceutical classification system in the development of new drugs. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(19), 38-43. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383>.

Hussan, K. S., Thayyil, M. S., Rajan, V. K., & Muraleedharan, K. (2019). DFT studies on global parameters, antioxidant mechanism and molecular docking of amlodipine besylate. *Computational Biology and Chemistry*, 80, 46-53. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2019.03.006.

Melian, M. E., Briones Nieva, C. A., Domínguez, L., Gonzo, E. E., Palma, S., & Bermúdez, J. M. (2021). Dissolution profiles of fenbendazole from binary solid dispersions: a mathematical approach. *Therapeutic Delivery*, 12(8), 597-610. doi: 10.4155/tde-2021-0014.

Ministry of Health of Ukraine. (2020). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Standart MHCU 42-7.3:2020. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine.

Muselík, J., Komersová, A., Kubová, K., Matzick, K., & Skalická, B. (2021). A Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare In Vitro Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products. *Pharmaceutics*, 13(10), 1703. doi:10.3390/pharmaceutics13101703.

Shapovalov, V., Shapovalova, V., Andrieieva, V., Shapovalov, V. (2019). Analysis of healthcare expenditus in countries of the world. *Recipe*, 22(5), 712-719.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality». (2015). State Pharmacopoeia of Ukraine (T. 1). Kharkiv: State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality».

The Verkhovna Rada of Ukraine. (1996). Law of Ukraine «About medicines». 123/96-BP. Kyiv: The Verkhovna Rada of Ukraine.

Tocco, D. J., DeLuna, F. A., Duncan, A. E., Vassil, T. C., & Ulm, E. H. (1982). The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory animals. *Drug Metabolism and Disposition*, 10(1), 15-19.

Verbeeck, R. K., Kanfer, I., Löbenberg, R., Abrahamsson, B., Cristofolletti, R., Groot, D. W., ... & Dressman, J. B. (2017). Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Enalapril. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(8), 1933-1943. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.019. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28435140.

Study of dissolution profiles of Amlodipine tablets with enalapril

Behei Nataliia, Tryhubchak Oksana

JSC «Farmak», Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Behei Natalia

E-mail: beheinatalia@ukr.net

Abstract: quality assurance in the production of medicines is a comprehensive concept. The quality of medicines must be guaranteed at all stages of production - from development, research and production to implementation and optimal use. All this is included in the requirements of a number of good practices: GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Great importance in the development of solid dosage forms is given to the study of the degree of release rate of active substances and in environments with different acidity indicators. To assess the quality of the developed combined tablets of amlodipine with enalapril, to predict the rate of release of active substances from them, and accordingly the manifestation of therapeutic effect on the body, the aim was to study the dissolution profiles of amlodipine tablets with enalapril in comparison with the original drug, which contains one active substance. The subjects of the study were Amlodipine with enalapril, 5 mg / 5 mg tablets and the corresponding original monopreparations: Norvask, 5 mg tablets (amlodipine) and Berlipril, 5 mg tablets (enalapril). The studies were performed according to pharmacopoeial requirements using a device for dissolving USP I (shovels). Dissolution media - 900 ml of buffer solutions pH 1.2, pH 4.5 and pH 6.8. The analysis was performed by high performance liquid chromatography. A solution of potassium dihydrogen phosphate in water (pH 4.0) was used as the mobile phase. Detection was performed at a wavelength of 215 nm. Comparative studies of the dissolution kinetics of Amlodipine with enalapril, 5 mg / 5 mg tablets with the dissolution kinetics of the original Norvasc drugs, 5 mg tablets and Berlipril 5 mg tablets were performed. It was found that after 15 min in a pH of 6.8 enalapril maleate is released from the developed combination tablets by only 83.6%, and within 30 minutes there was a complete release of both active pharmaceutical ingredients in all study media. A high value of the factor of similarity of the dissolution profile of the developed drug Amlodipine with enalapril, tablets 5 mg / 5 mg to the original monopreparations: pH 1.2 amlodipine - 92.3, enalapril - 86.5; pH 4.5 amlodipine - 94.8, enalapril - 86.3; pH 6.8 amlodipine - 96.2, enalapril - 80.2. It was determined that the biopharmaceutical factors, which include the physicochemical properties of amlodipine and enalapril, the composition of excipients, features of the technological process, have an impact on the dissolution kinetics of the study drug based on amlodipine and enalapril. Therefore, the proposed combined tablets of amlodipine with enalapril are similar to the corresponding reference monopreparations and can find use in experimental and practical medicine.

Key words: amlodipine, enalapril, drug liberation, pharmacokinetics, tablets, therapeutic equivalency.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.