

## РОЗРОБКА І СТАНДАРТИЗАЦІЯ КАПСУЛ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Татаурова Г. В., Спиридонова Н. В., Шитєєва Т. О., Спиридонов С. В.  
*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Гіпертонічна хвороба (гіпертонія) - хронічне захворювання серцево-судинної системи, що характеризується первинної (есенціальної) артеріальною гіпертензією і функціональними, а потім і органічними змінами в органах-мішенях: нирках, серце, ЦНС.

Серед етіологічних чинників гіпертонічної хвороби (ГБ) виділяють неадекватну реакцію на стрес, хронічне розумове перенапруження, черепно-мозкові травми, будь-які гіпоксичні ураження мозку, вікові нейроендокринні перебудови (клімакс), ожиріння, зловживання сіллю.

Факторами є: спадковість (особливо по материнській лінії), ендокринна патологія, перенесені захворювання нирок, гіподинамія, куріння.

Актуальність проблеми гіпертонічної хвороби для сучасної медицини пояснюється широкою поширеністю захворювання, відсутністю ефективних методів лікування, раннім розвитком важких ускладнень і смертності від них. Всі випадки підвищеного артеріального тиску (АТ) можна розділити на: гіпертонічну хворобу (або есенційну гіпертензію - 80% випадків) і вторинну (або симптоматичну) гіпертензію - 20% всіх хворих.

Захворювання серцево-судинної системи до сьогоднішнього дня зберігають провідне положення в структурі смертності і захворюваності серед дорослого населення економічно розвинених країн, що дозволило назвати їх "чумою ХХ століття". До числа найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи відносяться гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця. Серцево-судинні захворювання сьогодні - головна причина смертності - 56% всіх випадків. За останні 15 років вона зросла в 1,5 рази і в 3 рази перевищує середньоєвропейські показники. В Україні сьогодні страждають цим захворюванням 6,2 млн. осіб. Сьогодні в економічно розвинених країнах 18-35% дорослого населення страждає на гіпертонічну хворобу, тобто має повторні підйоми АТ до 160/95 мм рт. ст. і більше.

Скупа симптоматика і недовіда інформації об артеріальній гіпертонії призводять до недооцінки серйозності захворювання і рідкісним випадкам звернення до лікаря на ранній стадії хвороби, коли ще можна запобігти її прогресуванню. На жаль, все це призводить до малоефективного лікування: зниження артеріального тиску відбувається тільки у 17% жінок і у менш 6% чоловіків. Артеріальна гіпертонія на сьогоднішній день привертає надзвичайно широку увагу не тільки лікарів, а й усього населення планети. Розглянемо, що є причиною цієї уваги. Однозначно відповісти на це питання складно. Можна припустити, що головними «винними» в цьому феномені є лікарі. Дізнавшись ще в середині XVIII століття завдяки роботам англійського ченця Стефана Хейлса (Stephen Hales, 1733 г.) про те, що кров в артеріях знаходиться під великим тиском, представники медицини наполегливо намагалися зрозуміти, що це означає для людини. В ході цих спроб до теперішнього часу люди отримали багато інформації. Були відкриті не тільки молекулярні фактори, що визначають висоту артеріального тиску (АТ), але навіть і гени, відповідальні за вироблення і регуляцію дії цих молекул [1]. Канадські вчені в 1934 р, працюючи в Каліфорнії, відкрили субстанцію, існування якої передбачали до них R. Tigerstedt та P. Bergman з Каролінського інституту Стокгольма, та назвали її реніном. Аргентинські дослідники під керівництвом Е. Braun-Menendez одночасно та незалежно від американських вчених, відкрили ангіотензин. Бразильському вченому С. Ферейро, який працював зі зміною отрутою, вдалося довести наявність ангіотензинперетворюючого ферменту та створити його інгібітори.

Роботи О. Loewi, який відкрив адреналін таі норадреналін, дозволили говорити про роль симпатичної регуляції артеріального тиску. Роботи J. Conn та L. Louis, J. Conn та відкриття в 1952 р Сімпсоном і Тайт альдостерону дозволили говорити про існування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка є критично важливим для АТ. Роботи генетиків вже сьогодні свідчать про генетично запрограмовану діяльність регуляторів АТ, однак загальний інтерес людства до артеріальної гіпертонії став можливим лише після створення вітчизняним хірургом Н. С. Коротковим простого й доступного всім методу визначення артеріального тиску у людини (повідомлено Н. С. Коротковим в Імператорській військово-медичній академії в Санкт-Петербурзі 8 листопада 1905 г.). Це фундаментальне відкриття дозволило медицині, а саме школі М.В. Яновського - Г.Ф. Ланга, встати на світовий рівень. Представники цієї школи А.Л. М'ясників, В.С. Смоленський висунули країну в ряд провідних країн світу, які вивчають артеріальну гіпертонію. А.Л. М'ясников - автор класифікації артеріальної гіпертонії (гіпертонічної хвороби), який добився визнання ВООЗ рівності термінів «гіпертонічна хвороба», що застосовувався в СРСР, та «сенціальна гіпертонія», яка вживалася в світі, та нагороджений за це світовим медичним співтовариством міжнародною премією «Золотий стетоскоп». В.С. Смоленський - автор книг, присвячених артеріальній гіпертонії, першим в світі довів безпосередній зв'язок між висотою АТ, тривалістю експериментальної артеріальної гіпертонії та розвитком атеросклерозу [2]. Поширеність підвищеного артеріального тиску у всьому світі в 2018 р, за даними статистичного відділу ВООЗ, склала 29,2% у чоловіків та 24,8% у жінок. Таким чином не виникає сумнівів, що створення препаратів для лікування та профілактики гіпертонічної хвороби є дуже актуальним.

Нами був проведений стислий аналіз вітчизняного ринку препаратів седативної дії. Як ми побачили, на фармацевтичному ринку України представлено багато країн виробників антигіпертензивних препаратів, серед яких також в достатній кількості присутні препарати вітчизняних виробників. Рослинні препарати гіпотонічної дії займають досить вагому частку ліків, що обумовлюється їх високою ефективністю та кількістю призначень лікарями [7]. В найбільшій кількості серед лікарських форм антигіпертензивних препаратів присутні таблетки та капсули. Але на вітчизняному ринку ми не знайшли препаратів у формі капсул з комбінацією субстанцій рослинного та природного походження, які пропонуються у даній роботі – кислоти бурштинової, сухих екстрактів кропиви собачої та брусниці звичайної [8, 9], що ще раз підкреслює її актуальність. У якості виду лікарської форми нами були обрані капсули.

Перед початком розробки технології нам було необхідно провести технологічні дослідження основних компонентів [3, 4, 5]. Для цього нами були досліджені такі основні технологічні показники досліджуваних сухих екстрактів, як гранулометричний склад, сипкість, кут природного укосу, насипна густина тощо. Згідно з проведеними дослідженнями та отриманими даними ми встановили, що суміш порошків складалася з дрібних часток розміром від 0,1-0,2 мм. з переважанням часток, розмір яких знаходиться в діапазоні 0,1-0,15 мм. Суміш екстрактів була гомогенною на протязі тривалого часу та не піддавалася розшаруванню.

Наступним кроком було вивчення її подальших технологічних властивостей. Як ми побачили, дрібні частки суміші обумовили низькі її технологічні властивості. Дрібний порошок забезпечує досить високу насипну щільність, але малий розмір часток негативно відображається на таких показниках, як сипкість з дуже переривчастим характером течії та кут природного відкосу. Це, на нашу думку, може бути пов'язано з високою питомою поверхнею часток, що призводить до підвищення їх адгезійних властивостей. Перш за все нам було необхідно підвищити показник сипкості, що ми зробили за рахунок використання магнію стеарату, тальку та крохмалю. Плинність, як ми побачили, можуть підвищувати всі використані нами речовини, але кращі показники були продемонстровані при використанні магнію стеарату, яка

вже від концентрації 0,5% забезпечувала високий досліджуваний показник (плинності) близько 5,1 г/с. При визначенні кута природного укусу ми також спостерігали його зниження при додаванні магнію стеарату, крохмалю та лактози. Найкращий досліджуваний показник був продемонстрований при використанні магнію стеарату, який при його концентрації 0,7% забезпечував показник КПВ на рівні 28 градусів, що є оптимальним результатом серед використаних ексципієнтів.

Але через деякий час ми помітили суттєве погіршення досліджуваних характеристик. Як було встановлено, плинність порошкової маси з плином часу суттєво погіршується зі значення 6,5 г/с до майже 3,4 г/с. Далі ми паралельно вивчали, які зміни відбуваються з показником кута природного укусу. Ми встановили, що даний показник також погіршується, а саме він збільшився з 28 до майже 44 градусів, а порошок інкапсуляту набув переривчастий тип течії, що неприпустимо. Нами було встановлено, що досліджуваний інкапсулят є гігроскопічним та здатен до накопичення вологи з плином часу.

Таким чином наступним кроком нашої роботи було обрання оптимального вмісту вологопоглинача (вологокоректора), у якості якого нами був запропонований магнію карбонат основний та кремнію двоокис (аеросил). Ми встановили, що суміші зі всіма використаними речовинами мали меншу здатність до накопичення вологи. Але найкращою здатністю мала суміш із вмістом магнію карбонату основного у кількості 0,4%. Саме тому магнію карбонат основний був нами уведений до складу препарату.

Також нами був проведений контроль якості за технологічними показниками. Були отримані дані, з які свідчили, що технологічні характеристики інкапсуляту (плинність, кут природного відкосу, розчинність) та капсул (середня маса, час розчинення оболонки та інші) мають задовільні значення та відповідають фармакопейним вимогам. На підставі цього можна зробити висновок о досягненні мети даної роботи.

#### Список використаних джерел

1. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии /Н.Н. Андреева/ Мед альманах 2017; 4(9): 193-197.
2. Волчегорский И.А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвоночных дисков / И.А. Волчегорский, К.М. Местер / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010;73(1):33-39.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доп. 3. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с
4. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов [та ін.]. 2-е вид., перероб. і доп. Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
5. Bühler V. Pharmaceutical technology of BASF excipients / V. Bühler / BASF, Germany. 2018. 166 p.
6. Handler J. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA . 2014. № 5. P.507-520.
7. Plant Bioactives and Drug Discovery: Principles, Practice, and Perspectives / Ed. V. Cechinel-Filho. Hoboken, N.J.: Jhon Wiley & sons publish. 2012. 586p.
8. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flushes. The Female Patient. 2012. 168 p.
9. Wyk B.E. Medicinal Plants of the World / B.E. van Wyk, M. Wink. P.: Timber Press publish. 2014. 484 p.