

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ВПЛИВ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
КАПТОПРИЛУ НА ЯКІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ТФПм19(5,5з)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми: Технології фармацевтичних

препаратів

Вікторія ФІЛОНЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри

технологій фармацевтичних препаратів к.фарм.н.,

доцент Ніна НІКОЛАЙЧУК

Рецензент: доцент ЗВО кафедри біотехнології,

к.фарм.н. доцент Ольга КАЛЮЖНАЯ

Харків - 2025

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена вивченню впливу фізико-хімічних властивостей каптоприлу на якість його лікарської форми. Каптоприл є інгібітором ангіотензин-перетворювального ферменту і широко використовується в кардіології для лікування гіпертонії та серцевої недостатності.

Робота складається з наступних частин: вступ, теоретичні аспекти фізико-хімічних властивостей каптоприлу, вибір методів дослідження, експериментальні дослідження та інтерпретація отриманих результатів, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи на 49 сторінках, містить 16 таблиць, 9 рисунків, 36 джерел літератури.

Ключові слова: каптоприл, фізико-хімічні властивості, інгібітор, гіпертонія, АПФ, технологія, фермент

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the study of the influence of physicochemical properties of captopril on the quality of its dosage form. Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor and is widely used in cardiology to treat hypertension and heart failure.

The work consists of the following parts: introduction, theoretical aspects of physicochemical properties of captopril, choice of research methods, experimental studies and interpretation of the results, general conclusions, list of references, the total volume of the work is 49 pages, contains 16 tables, 9 figures, 36 references.

Key words: captopril, physicochemical properties, inhibitor, hypertension, ACE, technology, enzyme

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Розділ 1 Теоретичні аспекти фізико-хімічних властивостей каптоприлу	7
1.1	Аналіз наукової літератури	7
1.2	Сутність і класифікація каптоприлу	10
1.3	Методичні підходи до вивчення фізико-хімічних властивостей каптоприлу	13
1.4	Ефективність застосування каптоприлу у клінічній практиці	17
	Висновки до розділу 1	22
2	Розділ 2 Об'єкти та методи дослідження.....	23
2.1	Об'єкти та мета дослідження	23
2.2	Методи дослідження	26
	Висновки до розділу 2	33
3	Розділ 3 Експериментальні дослідження та інтерпретація отриманих результатів	34
3.1	Визначення фізико-хімічних властивостей каптоприлу та їх вплив на технологію одержання	34
3.2	Технологічна схема одержання каптоприлу	39
	Висновки до розділу 3	48
	Висновки	49
	Список використаних джерел	50
	Додатки	54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ - ангіотензин перетворюючого ферменту

АГ - артеріальною гіпертензією

АТ – артеріальний тиск

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія

ГХ - газова хроматографія

ДСК – диференціальна скануюча калориметрія

ІАПФ - Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту

ІМ - інфарктом міокарда

ЛШ – лівий шлуночок

РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ССУ – серцево-судинне ускладнення

ССС -серцево-судинна смерть

СН -серцева недостатність

ТГА – термогравіметричний аналіз

ХСН - хронічною серцевою недостатністю

ХХН - хронічною хворобою нирок

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Важливість вивчення впливу фізико-хімічних властивостей каптоприлу на якість лікарських засобів зумовлена важливою роллю каптоприлу в сучасній фармацевтичній практиці. Фізико-хімічні властивості, такі як розчинність, стабільність, взаємодія з іншими інгредієнтами та вплив на біодоступність, значною мірою залежать від каптоприлу. Незалежно від того, чи використовується каптоприл як єдиний агент, чи в комбінації з іншими активними речовинами, його фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості безпосередньо пов'язані з точністю введення, тривалістю дії та мінімізацією побічних ефектів. Фізико-хімічні властивості, такі як температура і хімічна стабільність, впливають на термін придатності, лікарську форму і взаємодію з іншими речовинами у складі препарату. У зв'язку з інноваціями та стандартизацією фармацевтичних препаратів важливість розуміння цих властивостей стає особливо очевидною для розроблення нових, більш ефективних препаратів каптоприлу та покращення існуючих формул.

Метою дослідження є визначення фізико-хімічних властивостей каптоприлу та їх впливу на якість лікарських препаратів, а також розробка рекомендацій щодо оптимізації технологічних процесів виробництва.

Задачі дослідження:

1. Провести аналіз наукової літератури щодо фізико-хімічних властивостей каптоприлу.
2. Визначити основні фізико-хімічні властивості каптоприлу.
3. Дослідити вплив фізико-хімічних властивостей каптоприлу на якість лікарських препаратів.
4. Розробити рекомендації щодо оптимізації технологічних процесів виробництва лікарських препаратів на основі каптоприлу.

Об'єктом дослідження є фізико-хімічні властивості каптоприлу, зокрема його стабільність, розчинність, взаємодія з іншими компонентами

лікарських форм, а також їхній вплив на якість та терапевтичну ефективність лікарських засобів

Предметом дослідження є фізико-хімічні властивості каптоприлу та їх вплив на якість лікарських препаратів.

Методами дослідження каптоприлу є хроматографічні, спектроскопічні та електрохімічні методи дослідження.

Практичне значення отриманих результатів цього дослідження мають великий практичний потенціал у галузі фармацевтичного виробництва. Удосконалення технології виробництва лікарських засобів з каптоприлом як основним інгредієнтом з урахуванням його фізико-хімічних властивостей може підвищити стабільність лікарської форми, забезпечити точність дозування діючої речовини та знизити ризик взаємодії з допоміжними речовинами.

Елементи наукових досліджень є першим комплексним дослідженням впливу фізико-хімічних властивостей каптоприлу з використанням сучасних аналітичних методів на якість лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження і публікації

Презентація тез на V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» 10-11 грудня 2024 р., м. Харків.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Текст складений на 49 сторінках. У бібліографії подано 36 джерел наукової літератури, з них іноземних джерел – 3. Отримані дані проілюстровані 16 таблицями та 9 рисунками

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАПТОПРИЛУ

1.1. Аналіз наукової літератури

Каптоприл – це інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ), став першим представником нового класу препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), його розробка у 1970-х роках ознаменувала прорив у терапії серцево-судинних захворювань. Дослідження, що призвели до створення каптоприлу, були засновані на вивченні отрути бразильської гадюки (*Bothrops jararaca*), які містили пептиди, що інгібують активність АПФ. Аналогами цих природних речовин стали синтетичні молекули, розроблені завдяки роботі груп дослідників під керівництвом Мігеля Онда та Девіда Кушмана [25].

У 1975 році був синтезований каптоприл – перший лікарський засіб, створений шляхом раціонального дизайну на основі розуміння молекулярних механізмів взаємодії ферментів та субстратів. У 1981 році препарат отримав схвалення Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування артеріальної гіпертензії. Незабаром він був визнаний ефективним і за інших захворювань, включаючи серцеву недостатність та діабетичну нефропатію [2].

Каптоприл став результатом інноваційного підходу до розробки лікарських засобів, об'єднавши досягнення біохімії, фармакології та органічної хімії. Робота над створенням каптоприлу велася під керівництвом Девіда Кушмана і Мігеля Онда [25] в компанії Squibb Corporation (що пізніше увійшла до складу Bristol-Myers Squibb). Їх дослідження ґрунтувалися на фундаментальних відкриттях, зроблених Серхіо Феррейрою, який продемонстрував, що пептиди з отрути гадюки інгібують

ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), порушуючи перетворення ангіотензину I на ангіотензин II.

Ідея застосування інгібіторів АПФ для лікування гіпертензії була обґрунтована британськими вченими Джоном Вейном та Робертом Хортоном [21], які вивчали фізіологічні механізми регуляції кров'яного тиску. Згодом біохімік Леонард Т. Скеггс із США провів найважливіші дослідження, встановивши структуру ангіотензину та його роль у регуляції судинного тонуусу [23].

Робота команди Кушмана та Онда не тільки призвела до створення каптоприлу, а й заклала основи фармакологічного дизайну, який пізніше був використаний для розробки більш сучасних інгібіторів АПФ, таких як еналаприл та раміприл. За свої досягнення Девід Кушман та Мігель Онд отримали безліч престижних нагород, включаючи премію Ласкера у галузі клінічних медичних досліджень у 1999 році [26].

Унікальні властивості каптоприлу також стимулювали подальші дослідження інгібіторів АПФ. Поява більш сучасних препаратів з пролонгованою дією, таких як еналаприл, раміприл та лізиноприл, не знизила значення каптоприлу, який досі використовується в специфічних клінічних ситуаціях, наприклад, при гіпертонічних кризах або як тестовий засіб для визначення ефективності інгібування АПФ у конкретного пацієнта [29].

Каптоприл блокує активність АПФ, що призводить до зниження синтезу ангіотензину II – потужного вазоконстриктора. Це зменшує периферичний судинний опір, сприяє зниженню артеріального тиску та знижує навантаження на серце. Крім того, каптоприл збільшує рівень брадикініну, який має вазодилатуючі та протизапальні властивості, що також може відігравати роль у його терапевтичних ефектах.

Сучасні дослідження продовжують розширювати розуміння механізмів дії каптоприлу. Зокрема, встановлено, що збільшення рівня брадикініну відіграє більш значущу роль, ніж вважалося раніше, що сприяє поліпшенню ендотеліальної функції та має протизапальний ефект. Нові дані про вплив

каптоприлу на процеси фіброзу, включаючи серцевий та нирковий фіброз, відкривають перспективи його використання у лікуванні захворювань, пов'язаних із патологічним ремоделюванням тканин. Крім того, ведуться роботи з вивчення його антиоксидантних властивостей та впливу на оксидативний стрес, що може бути важливим для пацієнтів із супутніми метаболічними порушеннями [15].

Незважаючи на численні докази ефективності каптоприлу ще досі не до кінця вивчено всі протипоказання та вплив генетичних факторів на терапію каптоприлом, що може обмежувати його застосування у певних етнічних груп. Додатково існують прогалини у розумінні довгострокових ефектів препарату при комбінованій терапії та в умовах поліморбідності. У таблиці 1.1 будуть представлені порівняльні ефективності каптоприлу з іншими інгібіторами АПФ [2].

Таблиця 1.1

Ефективність каптоприлу з іншими інгібіторами АПФ

Препарат	Ефективність зниження АТ	Зменшення ризику серцево-судинних подій	Побічні ефекти
Каптоприл	Висока	Помірне	Сухий кашель, гіпотензія
Раміприл	Висока	Висока	Сухий кашель, ангіотек
Еналаприл	Висока	Помірне	Гіпотензія, шкірні висипання

Джерело складено автором за [2]

У таблиці дані демонструють, що каптоприл забезпечує високу ефективність зниження артеріального тиску, проте його вплив на зниження ризику серцево-судинних подій дещо поступається раміприлу. При цьому профіль побічних ефектів каптоприлу відрізняється відносною частотою гіпотензії та сухого кашлю, що може обмежувати його застосування у певних пацієнтів. Раміприл, навпаки, показує більш виражене зниження серцево-судинних ризиків, але супроводжується ризиком ангіоотека. Еналаприл має схожу з каптоприлом ефективність, проте частіше викликає шкірні висипання. Таким чином, вибір препарату повинен ґрунтуватися на

індивідуальних особливостях пацієнта, включаючи переносимість та наявність супутніх захворювань [2].

Отже, каптоприл залишається важливим препаратом в арсеналі засобів на лікування серцево-судинних захворювань. Його унікальні фармакологічні властивості, такі як підвищення рівня брадикініну та антифіброзна дія, забезпечують йому стійке місце у клінічній практиці. Однак необхідність у подальших дослідженнях залишається високою, особливо в галузі індивідуалізації терапії, оцінки комбінованого застосування з іншими препаратами та вивчення його ролі у нових терапевтичних галузях.

1.2. Сутність і класифікація

Каптоприл – синтетичний препарат, що відноситься до фармакологічної групи інгібіторів АПФ. Його основний ефект пов'язаний з блокуванням ферменту ангіотензинперетворюючого ферменту, що бере участь у біосинтезі ангіотензину II, важливого компонента ренін-ангіотензин–альдостеронової системи. Внаслідок інгібування АПФ знижується концентрація ангіотензину II, що сприяє розширенню судин і, як наслідок, зниженню артеріального тиску [10].

З технічної точки зору каптоприл є типовим прикладом низькомолекулярної органічної сполуки з високою біологічною активністю, зумовленою його специфічною взаємодією з мішенню. Його молекулярна структура, що включає сульфгідрильні групи, забезпечує високу спорідненість з активним сайтом АПФ і зумовлює його ефективність. Каптоприл можна класифікувати за його хімічними властивостями, механізмом дії та терапевтичним застосуванням. За хімічною класифікацією він належить до карбоксиловмісних сполук. У фармакологічній класифікації каптоприл визнано антигіпертензивним засобом прямої дії. [10].

Етапи розробки та виробництва лікарського засобу каптоприлу від фундаментальних досліджень до промислового випуску.

Препарат характеризується унікальним механізмом дії, який дозволяє йому впливати на патофізіологічні механізми, що беруть участь у розвитку артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань. Каптоприл характеризується високою біодоступністю при прийомі всередину і специфічністю до АФП, що забезпечує передбачуваність його ефективності і терапевтичного ефекту [13].

Каптоприл являє собою сполуку, що включає в свою структуру тіол (сульфгідрильну) групу, яка відіграє ключову роль у зв'язуванні з активним центром АПФ. У таблиці 1.2 буде представлена інформація щодо каптоприлу, що включає його характеристики, показання, механізм дії та побічні ефекти.

Таблиця 1.2

Характеристики та клінічні аспекти каптоприла

Характеристика	Опис
Хімічна формула	$C_9H_{15}NO_3S$
Механізм дії	інгібування ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), зниження концентрації ангіотензину II.
Вплив на РААС	зниження активності альдостерону та зменшення реабсорбції натрію та води у нирках.
Основні терапевтичні ефекти	- зниження артеріального тиску - поліпшення серцевої функції
Клінічні показання	- артеріальна гіпертензія - серцева недостатність - діабетична нефропатія - гострий інфаркт міокарда
Протипоказання	- гіперчутливість до каптоприлу або інших інгібіторів АПФ. - вагітність та лактація - стеноз ниркової артерії - гіперкаліємія
Побічні ефекти	- гіпотензія (особливо після першого прийому) - кашель (внаслідок накопичення брадикініну) - гіперкаліємія - гостре ниркове ушкодження - запаморочення та слабкість
Фармакокінетика	- швидко всмоктується після перорального прийому, досягає максимальної концентрації через 1 годину. - метаболізується у печінці та виводиться через нирки.
Фізико-хімічні властивості	кристалічний порошок білого кольору, добре розчинний у воді та органічних розчинниках.
Період напіввиведення	близько 2 години.

Джерело складено автором за [12]

Аналіз представлених даних дозволяє зробити висновок, що каптоприл є високоефективним інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), який надає терапевтичну дію через блокаду АПФ і, відповідно, зниження концентрації ангіотензину II, що призводить до зменшення периферичного судинного опору, зниження перед- та постнавантаження на серці, а також поліпшення загальної серцево-судинної функції.

Каптоприл класифікується як фармакологічний препарат із групи інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Ця група об'єднує речовини, основним механізмом дії яких є пригнічення активності АПФ, ферменту, що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II. Останній є потужним вазоконстриктором, що підвищує артеріальний тиск і стимулює виділення альдостерону, що призводить до затримки натрію та води в організмі [18].

Фармакологічно каптоприл класифікується як перший представник інгібіторів АПФ, доступний перорального застосування. У клінічній практиці його застосовують як антигіпертензивний засіб, а також для лікування хронічної серцевої недостатності, діабетичної нефропатії та інших захворювань, пов'язаних з надмірною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [24].

Класифікація каптоприлу також може ґрунтуватися на його фармакокінетичних характеристиках. Він має короткий період напіввиведення (1,7-2 години), що потребує частого прийому (2-3 рази на день). Це відрізняє його від більш сучасних препаратів групи інгібіторів АПФ, які мають подовжений період дії.

Каптоприл, як представник групи інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, демонструє унікальні властивості завдяки своїм структурним та фармакодинамічним характеристикам. Його механізм дії заснований на блокаді ферменту, відповідального за перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, що призводить до зниження судинного

тонусу та зменшення артеріального тиску. Крім цього, інгібування АПФ обмежує деградацію брадикініну, що посилює вазодилатацію та покращує перфузію тканин, включаючи міокард та нирки [16].

Каптоприл демонструє клінічну ефективність при лікуванні артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та діабетичної нефропатії. Його механізм дії, спрямований на пригнічення АПФ і модуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зумовлює значні терапевтичні переваги. Однак, незважаючи на ефективність, застосування каптоприлу пов'язане з ризиком розвитку побічних ефектів, таких як гіпотензія, гіперкаліємія, гостре ниркове пошкодження та кашель, що потребує ретельного клінічного моніторингу та коригування дозувань залежно від стану пацієнта [13].

Каптоприл потребує особливої обережності при застосуванні у пацієнтів з нирковою дисфункцією та наявністю гіперкаліємії. Також слід враховувати, що його терапевтичний профіль потребує індивідуального підходу при призначенні, особливо у вагітних жінок та пацієнтів із гіперчутливістю до препарату.

Отже, каптоприл залишається одним із ключових препаратів для лікування серцево-судинних захворювань, але його ефективність та безпека залежать від строго цільового застосування, адекватного контролю та моніторингу пацієнта на тлі терапії. Каптоприл є важливим препаратом у групі інгібіторів АПФ, хоча в порівнянні з новітніми аналогами має як певні переваги, так і обмеження.

1.3. Методичні підходи до вивчення фізико-хімічних властивостей каптоприлу

Методичні підходи до вивчення фізико-хімічних властивостей каптоприлу потребують комплексного та систематичного аналізу, що спирається на сучасні наукові та аналітичні методи. Каптоприл, що є інгалаційним інгібітором ангіотензин-конвертуючого ферменту (АПФ),

демонструє широкий спектр біофармацевтичних характеристик, що визначають його терапевтичні властивості, біодоступність та механізм дії. Дослідження фізико-хімічних параметрів каптоприлу в контексті його фармакологічної активності дозволяє глибше зрозуміти його біодистрибуцію, метаболічні перетворення та взаємодію з цільовими біомолекулами.

Фізико-хімічні властивості каптоприлу, такі як розчинність, стабільність, константа дисоціації (pK_a), молекулярна маса та структура, становлять найважливіші характеристики, які визначають його біологічну доступність та проникність через біологічні бар'єри. Розчинність каптоприлу в різних середовищах, включаючи фізіологічні рідини, та його взаємодію з білками та мембранами, має ключовий вплив на фармакокінетичні параметри та терапевтичну ефективність. Аналіз таких показників потребує застосування низки аналітичних методів.

Методичні підходи можуть включати фізико-хімічні дослідження, що базуються на спектроскопічних та хроматографічних методах. До них відносяться ІЧ-спектроскопія та Раман-спектроскопія, які дозволяють вивчати молекулярну структуру та міжмолекулярні взаємодії каптоприлу. Також застосовують методи рентгенівської дифракції для аналізу кристалічної форми та поліморфізму препарату, а також термограмметричні дослідження для оцінки термостабільності сполуки.

Хроматографічні методи, такі як газова хроматографія (ГХ) та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), широко використовуються для кількісного та якісного аналізу каптоприлу в різних біологічних та фармацевтичних матрицях. Ці методи дозволяють оцінити його чистоту, ступінь деградації, швидкість метаболічних перетворень та динаміку концентрації у біологічних середовищах.

Аналіз методів дозволяє підкреслити значущість використання мультидисциплінарних підходів, що поєднують фізико-хімічні дослідження, фармакокінетичні та фармакодинамічні моделі. Ці підходи забезпечують

комплексне розуміння поведінки каптоприлу на всіх рівнях – від молекулярної до системної.

Стабільність каптоприлу є ще одним ключовим параметром, який підлягає детальному аналізу, оскільки він визначає активність і тривалість дії препарату в організмі. Деградація каптоприлу може відбуватися як хімічно, так і біологічно, залежно від pH , температури та активності біокаталізаторів, таких як ферменти. Фізико-хімічні дослідження, що включають термостабільність та термодинамічний аналіз, дозволяють оцінити стійкість каптоприлу до впливу навколишнього середовища та біологічних факторів, що, у свою чергу, впливає на терапевтичну ефективність.

Фармакологічні дослідження активних фармацевтичних сполук, таких як каптоприл, вимагають системного підходу до вивчення їх фізико-хімічних властивостей (табл. 1.3). Ці властивості відіграють важливу роль у визначенні біодоступності, фармакокінетики та терапевтичної ефективності лікарських засобів. Основний методологічний підхід до вивчення каптоприлу заснований на його хімічній структурі, взаємодії з функціональними групами і біологічними системами [24].

Таблиця 1.3

Методичні підходи до вивчення каптоприлу

Методичний підхід	Мета дослідження	Застосовувані методи
Аналіз кислотно-основних властивостей	Визначення pK_a та рівноваг у розчинах	Титриметрія, спектрофотометрія
Дослідження розчинності та ліпофільності	Оцінка абсорбції та проходження через мембрани	Струшування в колбі, ВЕРХ, молекулярне моделювання
Характеристика поліморфних форм	Вивчення кристалічної структури та поліморфізму	Рентгеноструктурний аналіз, ДБК, ІКС
Стабільність та деградація	Оцінка стійкості до гідролізу та окислення	УФ-спектроскопія, ВЕРХ, мас-спектрометрія
Взаємодія з біомолекулами	Вивчення зв'язування з білками, ліпідами та ферментами	Молекулярний докінг, спектроскопія кругового дихроїзму

Джерело створено автором за [24]

Каптоприл, як представник інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), містить тіольну групу, яка відіграє важливу роль у його фармакологічній активності. Вивчення кислотно-основних властивостей каптоприлу включає визначення значень pK_a та характеристику рівноваг у водних розчинах. Методи титриметрії та спектрофотометрії дозволяють точно визначити зміни у протонованих та депротонованих формах препарату, що важливо для розуміння його стабільності у різних фізіологічних умовах.

Застосування сучасних методів аналізу, таких як спектрофотометрія та потенціометричне титрування, дозволяє деталізувати механізми переходів між протонованими станами та вивчити вплив зовнішніх факторів, таких як іонна сила, температура та присутність інших молекул [18]. Ці аспекти мають ключове значення для передбачення поведінки каптоприлу в умовах, максимально наближених до фізіологічних, що в кінцевому підсумку сприяє більш точній оцінці його ефективності та безпеки у клінічній практиці.

Результати досліджень розчинності та ліпофільних властивостей каптоприлу дозволяють глибше зрозуміти його фармакокінетичні властивості та вплив його хімічної структури на процеси переносу через біологічні бар'єри. Значення $\log P$ відображають баланс між гідрофільністю та гідрофобністю молекул і можуть передбачити їх поведінку в біологічних рідинах та клітинних мембранах. Ці дані важливі для оцінки здатності препарату досягати терапевтичних концентрацій у системному кровотоці.

Встановлення взаємозв'язку між розчинністю каптоприлу у водних розчинах різної pH і його ліпофільністю дозволяє визначити оптимальні умови доставки до тканини-мішені, молекулярне моделювання та експериментальні дані дозволяють прогнозувати механізм взаємодії препарату з ліпідним бішаром, а також вивчати вплив різних фізіологічних факторів. Про його фармакодинамічні властивості [25].

Вивчення поліморфної форми каптоприлу дозволяє встановити взаємозв'язок між кристалохімічними параметрами і фармакологічними властивостями препарату. Поліморфізм впливає на такі властивості, як

швидкість розчинення, ступінь всмоктування та хімічна стабільність, що робить аналіз різних модифікацій кристалів важливим етапом у розробці лікарських форм.

За допомогою рентгеноструктурного аналізу можна детально вивчити просторове розташування молекул в кристалічній решітці і виявити поліморфні відмінності на молекулярному рівні. Дані ДСК дозволяють кількісно оцінити термостабільність і термічний перехід, що важливо для визначення умов зберігання і транспортування. Аналіз рентгенівського спектра дозволяє вивчати властивості водневих зв'язків та інших міжмолекулярних взаємодій, що впливають на стабільність кожної форми.

Інтеграція цих методів в єдиний підхід до вивчення поліморфізму каптоприлу забезпечує точне прогнозування його поведінки в різних фізіологічних і технічних умовах, що сприяє створенню лікарських засобів з відтворюваним фармакокінетичним профілем, мінімізує небажані ефекти і підвищує ефективність лікування [1].

Отже, комплексний підхід до вивчення фізико-хімічних властивостей каптоприлу ґрунтується на поєднанні експериментальних і теоретичних методів, що дає змогу краще зрозуміти поведінку каптоприлу в біологічних системах.

1.4. Ефективність застосування каптоприлу у клінічній практиці

Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) уже кілька десятиліть використовують для лікування більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ). Це пояснюється високою ефективністю цієї групи препаратів, яку було продемонстровано в низці рандомізованих клінічних досліджень. Каптоприл, як перший препарат, широко впроваджений у клінічну практику, заслуговує на велику подяку. Каптоприл не тільки зберіг своє практичне значення впродовж багатьох років, а й своєю високою ефективністю дав поштовх до розроблення нових препаратів цієї групи і

залишається еталонним препаратом для порівняння в клінічних дослідженнях [6].

Як і інші препарати свого класу, каптоприл чинить нейрогуморальну дію, що проявляється у зниженні утворення ангіотензину II, альдостерону, антидіуретичного гормону, ендотеліну-1, інгібітору тканинного активатора плазміногену 1 і 2 типу, зниження активності симпато-адреналової системи (САС) і накопичення кінінів у тканинах і крові, збільшення вивільнення оксиду азоту і тканинного активатора плазміногену, простагландинів (простагландину E2, простацикліну I2), оксиду азоту і ацетилхоліну. Цим зумовлені сприятливі гемодинамічні та органопротективні ефекти каптоприлу, що визначають високу ефективність каптоприлу в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), інфарктом міокарда (ІМ), хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та хронічною хворобою нирок (ХХН). Інгібування перекисного окиснення ліпідів, підвищення рівня оксиду азоту і внутрішньоклітинного вільного магнію визначають виражений кардіопротекторний та антиішемічний ефекти каптоприлу і сприяють зниженню толерантності до нітратів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Підвищуючи рівень простагландину E2 і покращуючи зв'язування інсуліну з його рецепторами, каптоприл позитивно впливає на вуглеводний обмін і знижує інсулінорезистентність [3].

Каптоприл відноситься до I класу та АПФ за класифікацією L. Оріє і є ліпофільною лікарською речовиною, що містить сульфгідрильну групу короткої дії. У таблиці 1.4 представлена класифікація ІАПФ [4].

Таблиця 1.4

Фармакокінетична класифікація інгібіторів АПФ

Клас	Підклас	Препарат
I – ліпофільні ліки	–	Каптоприл Алацеприл Альтіоприл

II – ліпофільні проліки	IIА – препарати з переважно нирковою елімінацією (>60%)	Беназеприл Делапріл Зофеноприл Квінаприл Периндоприл Цилазаприл Еналаприл
	IIВ – препарати з двома основними шляхами елімінації	Моексіприл Раміприл Спіраприл Фозіноприл
	IIС – препарати з переважно печінковою елімінацією (>60%)	Темокаприл Трандолаприл
III – гідрофільні ліки	–	Лізіноприл Лібензаприл Церонаприл

Джерело складено автором за [4]

Після прийому каптоприл має здатність швидкого абсорбування на 75% від прийнятої. Біодоступність знижується на 30–55% при їді без істотного впливу на фармакокінетичні та фармакодинамічні показники. Препарат метаболізується у печінці з утворенням двох фармакологічно неактивних метаболітів. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) каптоприлу становить близько 2-3 годин. Початок гіпотензивної дії відбувається через 15-30 хвилин після прийому препарату внутрішньо. Максимальний ефект розвивається через 1-2 години і триває до 6-12 годин. Через 1 добу після прийому препарату його концентрація в крові становить не більше 7-8%. Каптоприл є єдиним представником ІАПФ, який рекомендований для усунення гіпертонічних криз завдяки швидкому настанню клінічного ефекту (через 5–15 хв) після прийому препарату під язик.

Рекомендовані дози каптоприлу у пацієнтів з порушенням функції нирок, згідно з інструкцією, становлять при кліренсі креатиніну ≥ 30 мл/хв/1,73 м² 75–100 мг на 2–3 прийоми, а при кліренсі креатиніну <30 мл/хв. /1,73 м² початкова доза повинна бути не більше 12,5 мг 2 р./добу. Подальше збільшення дози повинно проводитися з обережністю під

обов'язковим контролем функції нирок. Початкова доза препарату у похилому віці потребує корекції та становить 6,25 мг 2 р./добу [1].

Лікування хворих з артеріальною гіпертензією передбачає не тільки зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів, але й запобігання або регрес патологічних змін в органах-мішенях. Антигіпертензивна терапія повинна бути одразу призначена при АГ 2-го та 3-го ступеня з будь-яким рівнем ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ), пацієнтам з АГ 1-го ступеня з низьким та середнім ризиком за відсутності ефекту від немедикаментозної терапії. Хворим на старечий вік медикаментозна терапія рекомендується при систолічному АТ (САД) ≥ 160 мм рт. Ст., але при добрій переносимості препарати можуть застосовуватися вже при САД 140–159 мм рт. Ст. ІАПФ — одна з основних 5 груп препаратів, які довели у великих рандомізованих дослідженнях здатність запобігати розвитку СЗГ. Препарати цієї групи можуть застосовуватися як для стартової, так і для підтримуючої терапії. Обмеженнями для їх призначення є вагітність, лактація, гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій, стеноз артерії єдиної нирки, ангіоневротичний набряк [5]. Каптоприл застосовується при артеріальній гіпертензії залежно від ступеня АТ у початковій дозі 12,5–25 мг 2 р./добу. При необхідності дозу збільшують поступово до 25–50 мг 2–3 р./добу. Максимальна добова доза препарату становить 150 мг на добу (по 50 мг на 3 р. на добу). Середні терапевтичні дози сприяють зниженню САТ та діастолічного АТ (ДАД) на 15–30/10–20 мм рт. Ст. Органопротективна дія каптоприлу поряд з високою антигіпертензивною активністю показана в дослідженні VACS (Veterans Administration Cooperative Study). Препарат продемонстрував гіпотензивний ефект, який можна порівняти з таким тіазидних діуретиків, β -адреноблокаторів, антагоністів кальцію. Однак, на відміну від препаратів порівняння, єдиний каптоприл достовірно зменшував масу міокарда лівого шлуночка (ЛШ) в середньому на 14,9 г ($p=0,05$) за результатами ехокардіографії [6].

Результати ряду великих досліджень дозволили внести каптоприл у рекомендації щодо ведення хворих із гострим ІМ. У дослідженні ISIS-4 (International Study of Infarct Survival 4) за участю 58 050 хворих на каптоприл призначали протягом перших 24 годин після розвитку симптомів передбачуваного ІМ. Початкова доза препарату склала 6,25 мг на добу з наступною титрацією до 50 мг на добу. Прийом каптоприлу протягом 5 тижнів. Супроводжувався достовірним зниженням ризику смерті на 7% порівняно з таким у групі плацебо (7,19 та 7,69% відповідно; $p=0,02$).

Аналіз у підгрупах показав більший ефект каптоприлу у хворих з високим ризиком розвитку несприятливих клінічних результатів. Однак на фоні прийому каптоприлу частіше розвивалися епізоди важкої гіпотонії, кардіогенного шоку та ниркової дисфункції [9].

В іншому дослідженні CCS (Chinese Cardiac study) за участю 14 962 хворих, госпіталізованих протягом 36 годин після розвитку симптомів ІМ, доза каптоприлу титрувалася за наступною схемою: стартова доза — 6,25 мг, потім через 2 год. Дозу збільшували до 12,5 мг, після цього — по 12,5 мг. Р./добу. Через 4 тижні. Терапії при порівнянному впливі каптоприлу порівняно з плацебо на показники смертності прийом препарату призводив до статистично значущого зниження частоти розвитку серцевої недостатності (СН) (17,0 та 18,7% відповідно; $p=0,01$), комбінованого показника загальної смертності та частоти розвитку СН (21,5 та 23,1% відповідно; $p=0,02$). При оцінці результатів у підгрупах встановлено достовірне зниження смертності (на 8,6 та 10,2% відповідно; $p=0,02$) на фоні прийому каптоприлу у хворих з передньою локалізацією ІМ. Каптоприл показав, що порівняно з дією еналаприлу та діаприлу вплив на функцію ЛШ та показники ремоделювання у хворих з гострим ІМ [10].

Згідно з діючими рекомендаціями, каптоприл необхідно призначати з 1-ї доби гострого ІМ з мінімальних доз — 6,25 мг. За відсутності зниження САД < 100 мм рт. Ст. для нормотоніків дозу можна збільшити в 2 рази до 12,5 мг через 2 години, а через 10-12 год — до 25 мг з подальшою титрацією до

оптимальної переносимої. Цільовою є доза 50 мг 2–3 р./добу. При САД <100 мм рт. Ст. потрібна тимчасова скасування Іапф. Прийом каптоприлу відновлюється після стабілізації АТ у зменшеній дозі під контролем рівня креатиніну та електролітів, особливо у пацієнтів із зниженою функцією нирок.

Висновки до розділу 1

Каптоприл залишається важливим препаратом в арсеналі засобів на лікування серцево-судинних захворювань. Незважаючи на появу нових інгібіторів АПФ та альтернативних терапій, його унікальні фармакологічні властивості та підтверджена ефективність забезпечують йому стійке місце у клінічній практиці. Подальші дослідження необхідні розширення показань до застосування та підвищення ефективності терапії.

Незважаючи на доступність різних препаратів із групи АПФ, каптоприл не втратив свого клінічного значення і залишається препаратом вибору в деяких ситуаціях, зокрема, під час купірування неускладненого гіпертонічного кризу, гострого інфаркту міокарда, серцевої недостатності та в пацієнтів із ДН.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ, МЕТА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт та мета дослідження

Каптоприл – білий або майже білий кристалічний порошок із характерним сульфідним запахом. Легко розчинний у воді, спирті, метанолі, хлороформі. Хімічна назва препарату – (S)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропіл)-L-пролін, структурна формула представлена на (рис. 2.1).

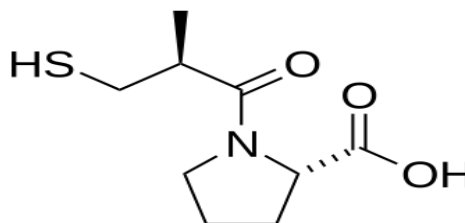


Рис. 2.1 – Структурна формула каптоприлу

Каптоприл блокує ангіотензин-конвертуючий фермент, унаслідок чого пригнічує утворення ангіотензину II і усуває його звужувальну дію на артеріальні та венозні судини. Знижує загальний периферичний судинний опір, зменшує постнавантаження, знижує АТ. Зменшує переднавантаження, знижує тиск у правому передсерді та малому колі кровообігу. Знижує утворення альдостерону в надниркових залозах. Каптоприл став одним із перших препаратів, розроблених із використанням принципів раціонального молекулярного дизайну [30]. На (рис. 2.2) будуть представлені етапи розробки та виробництва лікарського засобу каптоприлу від фундаментальних досліджень до промислового випуску.

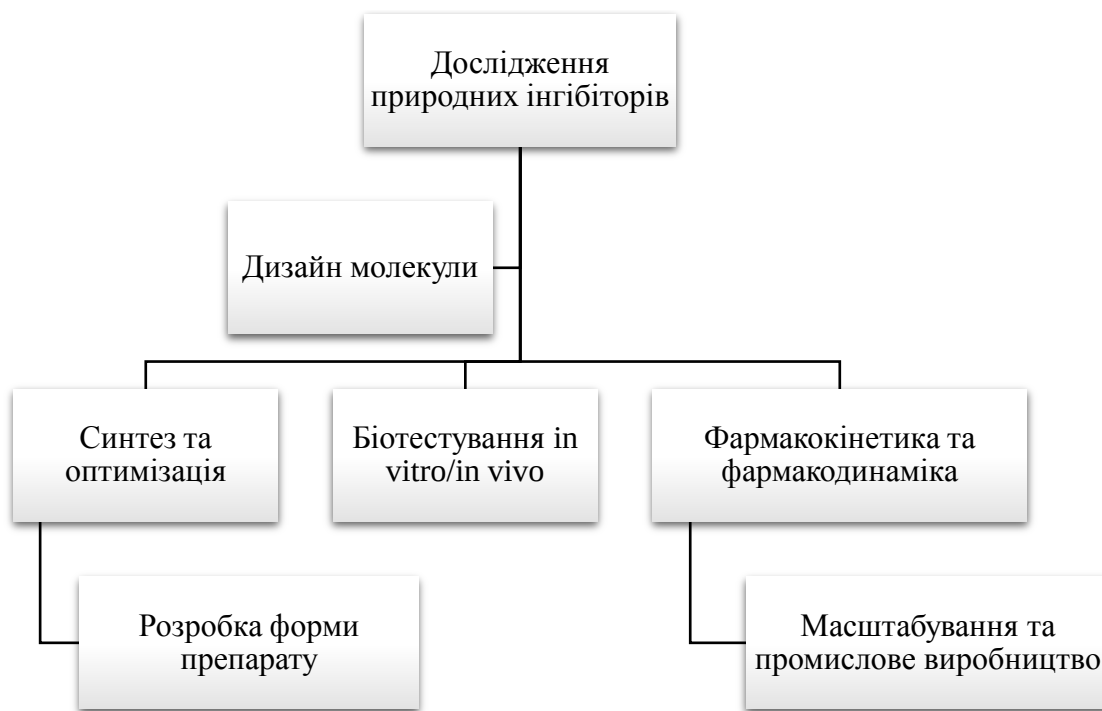


Рис. 2.2 – Розробка та виробництво каптоприлу

Джерело створено автором за [6]

Дана таблиця відображає послідовну і систематичну організацію процесу розробки лікарського засобу, починаючи з вивчення природних прототипів і закінчуючи промисловим виробництвом. Вона демонструє інтеграцію фундаментальних досліджень, прикладної хімії та біології, фармацевтичних технологій і промислового інжинірингу [22]. Дана схема являє собою міждисциплінарний підхід до розробки лікарських засобів, спрямований на вирішення терапевтичних завдань і відповідність сучасним медичним стандартам [34].

Каптоприл є інгібітором АПФ I класу і чинить свою дію без попередньої біотрансформації в печінці (табл. 1.6). Антигіпертензивний ефект каптоприлу розвивається через 15-30 хвилин після перорального застосування, досягає максимуму через 1-2 години і триває до 6-10 годин. Швидке настання антигіпертензивного ефекту дає змогу використовувати каптоприл для лікування гіпертонічного кризу.

Таблиця 2.1

Фармакокінетична класифікація АПФ

Клас	Ліпофільні	Гідрофільні
I	Ліпофільні ліки	
	Каптоприл, алацеприл, алтіоприл, фентіаприл	–
II	Ліпофільні проліки	Гідрофільні ліки лізіноприл, лібензаприл, церонаприл
	Підклас ІІА – препарати з переважно нирковою елімінацією (більше 60%): беназеприл, справаприл, зофеноприл, квінаприл, периндоприл, цилазаприл, еналаприл	
	Підклас ІІВ – препарати з двома основними шляхами елімінації: моексиприл, раміприл, спіраприл, фозиноприл	
	Підклас ІІС – препарати з переважно печінковою елімінацією (понад 60%): темокаприл, трандолаприл	

Джерело створено автором за [10]

Наявність сульфгідрильної групи каптоприл здатний пов'язувати вільні радикали (антиоксидантна дія), збільшувати коронарний кровотік (коронаророзширювальну дію), запобігати розвитку толерантності до нітратів, чинити ренопротективний ефект і підвищувати чутливість тканин до дії інсуліну (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Механізми органопротективних ефектів каптоприлу в порівнянні з еналаприлом та лізіноприлом

Ефект	Каптоприл	Еналаприл	Лізіноприл
Ендотелійзалежна вазодилатація	++	+	+
Коронарний кровотік	++	+	+
Периферична вазодилатація	++	+	+
- АТ	+	+	+
Ефект нітратів на коронарний кровотік	++	+	+
Реперфузійне пошкодження міокарда	++	+	+
Зв'язування із серцевим АПФ	++	+	+
Парасимпатичний ефект	+	+	+
Рівень кінінів	+	+	+
Антиоксидантна активність	++	+	+
- АТ II	+	+	+
Зв'язування інсуліну з мембранними рецепторами	++	0	0

Джерело створено автором за [8]

Особливість каптоприлу – його порівняно нетривала дія, через яку препарат доводиться призначати 2-3 рази на добу, тоді як багато інших ІАПФ зазвичай ефективні протягом 24 год. Вираженість його антигіпертензивної дії залежить від дози. Проте в низці клінічних ситуацій нетривала дія каптоприлу є його перевагою перед довготривало діючими ІАПФ. Каптоприл призначають внутрішньо або під язик для лікування гіпертонічних кризів. Каптоприл застосовують із діагностичною метою в разі підозри на реноваскулярну гіпертензію (у поєднанні з радіоізотопною ренографією або скінтиграфією нирок, а також із визначенням плазмової активності реноваскулярного нирка) [35].

Ключовим рішенням стало введення тіольної групи, що дало змогу каптоприлу не тільки зв'язуватися з цинковим атомом в активному центрі АПФ, а й забезпечило унікальну стереоспецифічність. Точне налаштування структури молекули на основі аналізу кристалографічних даних АПФ стало проривним досягненням у галузі раціонального дизайну ліків [23].

2.2. Методи дослідження

Будучи провідним інгібітором ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), ця сполука стала предметом численних досліджень завдяки своїй важливій ролі в лікуванні серцево-судинних захворювань. Особливе значення має вивчення взаємодії каптоприлу з біологічними системами, зокрема механізмів інгібування АПФ, що вимагає високої точності та надійності аналітичних даних. Використання цих методів не тільки покращує наше розуміння властивостей каптоприлу, а й допомагає поліпшити його якість, розробити інноваційні лікарські форми та забезпечити безпеку, що підкреслює його важливість у біотехнологічній практиці [18].

Хроматографічні методи аналізу відіграють важливу роль у технології, даючи змогу точно і відтворювано кількісно визначати фармацевтичні сполуки, такі як каптоприл, у різних матрицях (рис. 2.3).

Об'єкти аналізу	• Лікарські форми каптоприлу • Біологічні рідини • Домішки та продукти деградації
Методи хроматографічного аналізу	• Високоєфективна рідинна хроматографія • Колонки: зворотна фаза (C18) • Детектори: УФ-детектування (210-220nm) • Газова хроматографія • Мас-спектрометрія для аналізу летких сполук та домішок
Застосування у біотехнології	• Контроль якості лікарських форм • Вивчення фармакокінетики • Моніторинг продуктів деградації • Розробка комбінованих препаратів • Дослідження систем контрольованого вивільнення
Інтеграція з іншими методами	• ВЕРХ-МС для ідентифікації метаболітів • Імунноафінна хроматографія для вивчення взаємодії з біологічними макромолекулами • Нанотехнології для аналізу вивільнення із лікарських форм

Рис. 2.3 – Методи хроматографічного аналізу та їх застосування у дослідженні каптоприлу

Джерело створено автором за [20]

Хроматографічні аналітичні методи посідають центральне місце в біотехнології завдяки своїй точності, чутливості та відтворюваності. У випадку з каптоприлом, який використовують як антигіпертензивний засіб, ці методи дають змогу детально охарактеризувати його фармакокінетику, стабільність і метаболізм (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Порівняння хроматографічних методів для аналізу каптоприлу

Метод	Об'єкти аналізу	Переваги	Обмеження
ВЕРХ	Лікарські форми, біологічні рідини	Висока чутливість та відтворюваність; можливість кількісного аналізу	Потребує складного обладнання; висока вартість колонок
ГХ	Домішки, продукти	Висока точність	Не підходить для

	деградації	аналізу летких сполук; можливість використання мас-спектрометрії	термолабільних з'єднань
ВЕРХ-МС	Метаболіти у біологічних рідинах	Висока вибірковість; можливість структурної ідентифікації	Складність аналізу великих молекул; необхідність спеціалізованого ПЗ
Імуноафінна хроматографія	Взаємодія з білками	Висока специфічність; застосування для біологічних систем	Обмежена застосовність для складних сумішей
Нанохроматографія	Лікарські форми з пролонгованим вивільненням	Точність аналізу у системах контрольованого вивільнення	Новий метод; вимагає подальшої стандартизації

Джерело створено автором за [23]

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) зарекомендувала себе як основний метод кількісного аналізу каптоприлу завдяки своїй високій чутливості та здатності розділяти складні суміші. Використання обернено-фазових колонок на основі силікагелю C18, найбільш поширених, забезпечує ефективний поділ молекул за рахунок гідрофобних взаємодій. УФ-детектування за довжини хвилі 210-220 нм дає змогу надійно ідентифікувати та кількісно визначати каптоприл, що особливо важливо для контролю якості препаратів і вивчення його фармакокінетики в біологічних рідинах [36].

Хроматографічні підходи в біотехнології не тільки сприяють детальному вивченню фармакологічних сполук, а й слугують інструментами для розроблення нових лікарських форм, забезпечення стабільності та безпеки, а також аналізу біологічних процесів, пов'язаних із метаболізмом ліків [11].

Дегградація каптоприлу під впливом чинників довкілля, таких як окислення, гідроліз і термічна нестабільність, також активно вивчається в біотехнологічних дослідженнях. Хроматографічні методи дають змогу не тільки ідентифікувати продукти дегградації, а й розробляти стратегії щодо

запобігання деградації, наприклад, оптимізувати склад лікарської форми та умови зберігання [20].

Відомі також спектрофотометричні, кінетичні та біамперометричні методи аналізу [16]. У деяких із цих методів використовуються важкі метали, в інших – екологічно шкідливі речовини. Деякі з цих методів мають проблеми з точністю та чутливістю. Усі розчини готували на дистильованій воді, робочий розчин каптоприлу потрібної концентрації одержували розведенням вихідного розчину $5,0 \times 10^{-3}$ моль/дм³, приготованого розчиненням 0,1086 г каптоприлу в 100 см³ води. Нерозбавлений розчин каптоприлу далі стандартизували титруванням [1,4] і зберігали в холодильнику. Усі інші реагенти, використані в тестах, були хорошої якості. Стандартний розчин йодату калію, $2,58 \times 10^{-3}$ моль/дм³, готували розчиненням 0,552 г КІО₃ в 1 дм³ води. Для отримання робочої суміші (РС) розчинів йодату та йодиду в колбу об'ємом 1 дм³ вносять 10 см³ стандартного розчину йодату калію $2,58 \times 10^{-3}$ моль/дм³, додають приблизно 200 см³ води і 3,32 г йодиду калію та повністю розчиняють осад, що випав. Суміш аспірували до повного розчинення осаду і розбавили водою до зазначеної лінії. Концентрація йодату в робочій суміші становила $2,58 \times 10^{-5}$ моль/дм³, ~800-кратний молярний надлишок йодиду. Розчини інших реагентів готували за загальноприйнятими методиками [17].

В основу спектрофотометричного визначення каптоприлу покладено реакцію його окислення йодом (рис.2.4)

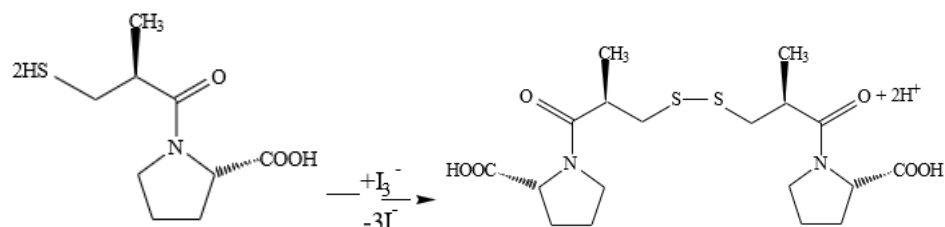
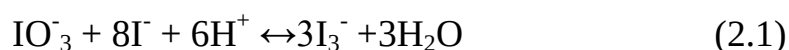


Рис. 2.4 – Реакція каптоприлу окисленням йодом

Розчини йоду для фіксації потребують подальшої стандартизації, а розведення до потрібної концентрації, як відомо, супроводжується втратою йоду через летючість. Водночас суміші розчинів йодату і надлишкових кількостей йодиду в нейтральних середовищах надзвичайно стабільні. При підкисленні таких сумішей до рН ~ 1 , наприклад, сірчаною кислотою, виділяється кількість йоду, що відповідає кількості йодату в суміші. Тому в роботі реакція була використана для отримання розчину йоду точної концентрації:



Утворений триїодидний комплекс із перенесенням заряду складу I_3^- характеризується двома максимумами світлопоглинання при 290 нм (молярний коефіцієнт світлопоглинання $\epsilon=38970 \text{ дм}^3/\text{моль}\times\text{см}$) і 350 нм ($\epsilon=25750 \text{ дм}^3/\text{моль}\times\text{см}$), які є суперпозицією λ_{max} йодиду (226 нм) і λ_{max} елементного йоду (460 нм) (рис. 2.5).

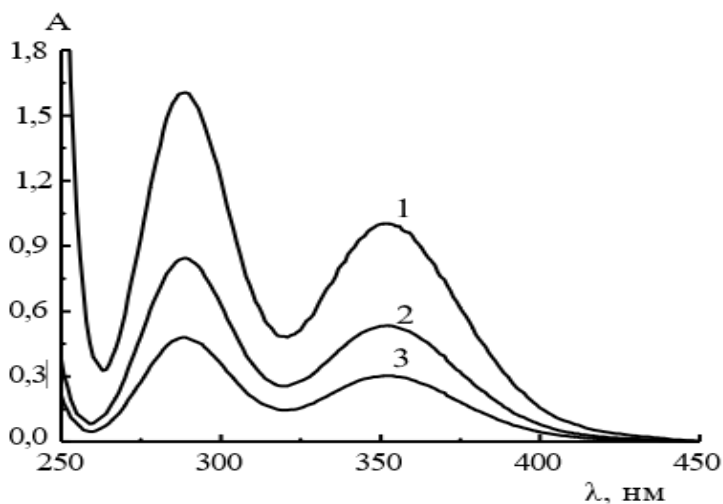


Рис. 2.5 – Електронні спектри поглинання тріодиду за відсутності (1) і за присутності (2,3) каптоприла. $C_{\text{IO}_3^-}=1,29\times 10^{-5} \text{ моль/дм}^3$; $C_{\text{KI}}=0,01 \text{ моль/дм}^3$; $C_{\text{H}_2\text{SO}_4}=0,1 \text{ моль/дм}^3$; $C_{\text{каптоприл}}\times 10^5 \text{ моль/дм}^3$: 1 – 0; 2 – 3,7; 3 – 5,4; $l=1 \text{ см}$

У комерційних таблетках каптоприлу масою 0,25 г масове співвідношення каптоприл : наповнювач становить 1:5; 1:10 і 1:20. Тому вплив деяких речовин, зазвичай присутніх у фармацевтичних препаратах

каптопілу (лактоза, глюкоза, сахароза, крохмаль, стеаринова кислота, стеарин, стеарат магнію та дрібнодисперсна целюлоза), на аналітичний сигнал вивчений до їхнього >20-кратного масового надлишку за порівнянням із кількістю каптопілу. Для цього готували розчини або суспензії з фіксованою сполукою каптопілу (4×10^{-5} моль/дм³ або $\sim 0,01$ г/дм³) і збільшеною сполукою речовин-наповнювачів. Після відокремлення (за необхідності) нерозчинного залишку вимірювали світлопоглинання отриманих розчинів. Визначення концентрації каптоприлу проводили за графічним графіком. У табл. 2.4 наведено максимально допустимі концентрації речовин, зазвичай присутніх у фармацевтичних препаратах, які не впливають на визначення каптопілу за пропонованою методикою (похибка визначення 15%). Видно, що речовини-наповнювачі фармацевтичних препаратів у кількостях, які передбачають їхній вміст у лікарських препаратах, не впливають на визначення каптоприлу [17].

Таблиця 2.4

Максимально допустимі концентрації супутніх речовин у розчинах при визначенні 5×10^{-5} моль/дм³ каптоприлу

Речовина	Максимально допустима концентрація, г/дм ³
Лактоза	12,0
Глюкоза	6,0
Сахароза	6,0
Крохмаль	2,0
Стеаринова кислота	2,0
Стеарат магнію	2,0
Дрібнодисперсна целюлоза	2,0

Джерело створено автором за [11]

У мірні колби (градуювальні пробірки) місткістю 10,0 см³ вводять 5,0 см³ РС і 1,0 см³ 0,5 моль/дм³ розчину сірчаної кислоти. Витримують 5 хв, додають від 0 до 4,0 см³ $1,8 \times 10^{-4}$ моль/дм³ розчину каптоприлу, воду до загального об'єму розчину 10 см³ і вимірюють оптичну густину одержаних розчинів за 350 нм та товщини поглинаючого шару 1 см.

За чутливістю вимірювань каптоприлу запропонований метод можна порівняти з відомими спектрофотометричними методами, але він поступається хемілюмінесцентним методам [11-15]. Однак він значно перевершує їх за селективністю, оскільки матриця фармацевтичного зразка каптоприлу суттєво впливає на інтенсивність хемілюмінесценції [25]. Деякі з описаних у літературі методів використовують дороговартісні реагенти [5], проводять вимірювання в середовищі сірчаної кислоти $4,0 \text{ моль/дм}^3$ [12] та генерують відходи, які містять токсичні органічні сполуки (1,10-фенантролін, гідразон, формальдегід та люмінол), хоч і в незначних кількостях у процесі роботи.

Зміни електрохімічної активності тіолової групи є індикаторами структурної цілісності, стабільності та функціональної активності препарату в біологічних системах (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Застосування електрохімічних методів у дослідженні каптоприлу

Етап аналізу	Методика	Переваги	Приклади застосування
Підготовка зразка	Очищення, екстракція	Мінімізація матричних ефектів	Аналіз плазми крові, лікарських форм
Вибір електрода	Модифікація наноматеріалами	Підвищення чутливості	Вивчення низьких концентрацій каптоприлу
Проведення вимірів	Полярографія, вольтамперометрія	Висока селективність	Моніторинг активності тіольних груп
Обробка даних	Кількісний аналіз	Швидкість та точність	Контроль якості препаратів

Джерело створено автором за [2]

Крім того, використання електрохімічних методів у біотехнології виходить за рамки простого аналізу. Наприклад, вольтамперометрія може бути використана для вивчення механізмів взаємодії каптоприлу з біологічними мембранами і моделями ферментних комплексів [13,20].

В свою чергу Електрохімічні методи також мають високий потенціал у вивченні взаємодії каптоприлу з іншими молекулами в умовах, що імітують

фізіологічне середовище. Це дає змогу передбачити його поведінку в організмі, включно з можливим утворенням метаболітів і продуктів деградації, а також оцінити його стабільність у різних умовах. У сукупності ці підходи являють собою потужний інструмент для поглиблених досліджень у галузі молекулярної фармакології та розробки інноваційних стратегій у біотехнології [23].

Висновки до розділу 2

Каптоприл став важливим етапом в розвитку інгібіторів АПФ і молекулярної фармакології, надавши важливі дані про регуляцію судинного тонуусу і гомеостазу. Механізм його дії, що полягає в інгібуванні ангіотензин-перетворювального ферменту, відкрив нові підходи до лікування серцево-судинних захворювань. Незважаючи на побічні ефекти, такі як сухий кашель і гіперкаліємія, каптоприл заклав основу для розроблення нового покоління безпечніших та ефективніших препаратів. Застосування каптоприлу стимулювало подальші дослідження в галузі молекулярного дизайну та біотехнологій і дало змогу поліпшити підходи до лікування багатьох захворювань.

Різні аналітичні методи для каптоприлу, включно з хроматографічними, спектроскопічними та електрохімічними підходами, були досліджені та показали високу ефективність при аналізі цієї речовини та її біологічної активності. Хроматографічні методи важливі для контролю якості та вивчення метаболітів, оскільки вони дають змогу розділяти та кількісно аналізувати каптоприл у складних біологічних матрицях із високим ступенем точності.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІНТЕРПРИТАЦІЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1. Визначення фізико-хімічних властивостей каптоприлу та їх вплив на технологію одержання

Каптоприл, що відноситься до групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), є низькомолекулярною сполукою з унікальною хімічною структурою, яка визначає її біологічну активність і фармакокінетичні властивості. Його молекула включає сульфгідрильну (-SH) групу, що обумовлює його високу реакційну здатність та здатність до утворення стабільних комплексів з металами, ферментами та іншими біомолекулами. Завдяки своїй хімічній архітектурі каптоприл бере активну участь у процесах регуляції артеріального тиску, впливаючи на ренін-ангіотензинову систему.

Розчинність каптоприлу демонструє залежність від кислотності середовища (pH). У кислих умовах молекула зберігає свою протоновану форму, що обмежує її розчинність, проте в нейтральному та слаболужному середовищі відбувається дисоціація, що супроводжується збільшенням розчинності. Цей фактор критично важливий при розробці біотехнологічних підходів до створення лікарських форм з цільовою доставкою активної речовини в органи-мішені, де Ph може змінюватись. Модифікація хімічної структури каптоприлу або його включення до нанокapsул дозволяє керувати його біодоступністю [28-30].

Гігроскопічність каптоприлу обумовлює потребу у контролі умов зберігання та застосування препарату. Волога може індукувати деградацію з утворенням дисульфідних зв'язків, що знижує активність речовини. Термостабільність сполуки обмежена: каптоприл розкладається за підвищених температур, що потребує оптимізації умов синтезу та упаковки.

Сучасні біотехнологічні методи, такі як лізована упаковка або використання антиоксидантних стабілізаторів, дозволяють мінімізувати ці ризики.

Реакційна здатність каптоприлу пов'язана з наявністю у його структурі сульфгідрильної групи, яка активно взаємодіє з редокс-системами організму. Ця властивість дозволяє використовувати каптоприл як антиоксидантний компонент у складних лікарських формах, де його здатність до відновлення відіграє ключову роль. Дослідження в галузі біотехнології спрямовані на створення комбінованих препаратів, де каптоприл взаємодіє з полімерами або ліпосомами, стабілізуючи активні сполуки та забезпечуючи пролонгований ефект [34].

Так, параметри розчинності каптоприлу в залежності від рН можуть бути зіставлені з даними про його стабільність за різних температур. Це дозволяє враховувати вплив середовища на процес деградації та визначати оптимальні умови зберігання та використання. Крім того, такі підходи допомагають коригувати технологічні процеси, пов'язані з виробництвом каптоприлу та його похідних, забезпечуючи їх відтворюваність та високу якість (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні властивості каптоприлу та їх значення у біотехнології

Властивість	Параметри	Опис
Розчинність	Залежить від рН: максимальна в діапазоні рН 7–8 Важливий фактор для біодоступності.	Використовується для розробки препаратів з контрольованим вивільненням.
Термостабільність	Розкладається при температурах вище 50 °C	Необхідність зберігання в умовах із контрольованою температурою.
Гігроскопічність	Висока, особливо в умовах підвищеної вологості Вимагає упаковки із захистом від вологи.	Використовуються герметичні блістери або вологопоглинаючі агенти.
УФ-спектр	Максимум абсорбції при 210-220 нм	Використовується для контролю чистоти та ідентифікації в аналітичній хімії.
ІЧ-спектр	Характерні піки для -SH, -COOH груп	Дозволяє підтверджувати наявність ключових

		функціональних груп.
Реакційна здатність	Висока, активно вступає у редокс-реакції	Враховується розробки комплексних лікарських форм з антиоксидантним дією.

Джерело створено автором

Аналіз на підставі таблиці, підкреслюють важливі аспекти, які необхідно враховувати при розробці та виробництві каптоприлу. Розчинність і термостійкість відіграють важливу роль при розробці пероральних та ін'єкційних формул. Гігроскопічність вимагає додаткових заходів щодо запобігання розкладанню речовини і визначає вибір відповідних пакувальних матеріалів; УФ- та ІЧ-спектри слугують надійним підґрунтям для аналітичного контролю і підтверджують якість речовини та її відповідність фармакопейним вимогам. Нарешті, висока реакційна здатність відкриває можливість модифікації молекул і створення рецептур з поліпшеними властивостями [19]. Така систематизація забезпечує інтеграцію фізико-хімічних даних у практичну біотехнологію та закладає основу для подальших інновацій [36].

Вибір аналітичного методу визначається структурними характеристиками, розчинністю, стабільністю та реакційною здатністю сполуки. Сучасні інструментальні підходи, такі як хроматографія, спектроскопія і термічний аналіз, можуть бути використані не тільки для визначення характеристик речовин, а й для оптимізації їхньої взаємодії з біологічними системами. Подібні дослідження слугують науковим підґрунтям для розроблення інноваційних біотехнологічних рішень, як-от створення ліків з адресним і тривалим вивільненням (рис. 3.1).



Рис. 3.1 – Методи дослідження фізико-хімічних властивостей каптоприлу

Джерело створено автором

УФ- та ІЧ-спектроскопія дозволяють досліджувати оптичні та структурні властивості каптоприлу. УФ-спектроскопія, зокрема, використовується для моніторингу стабільності речовини у розчинах, що моделюють фізіологічні умови. У біотехнології ІЧ-спектри застосовуються для підтвердження успішної інкапсуляції каптоприлу наночастинки або ліпосоми. Спектроскопічні дані є критично важливими для вивчення взаємодій з біологічними макромолекулами, такими як білки, та створення кон'югатів на основі каптоприлу для таргетної доставки [16].

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК) і термогравіметричний аналіз (ТГА) дають змогу отримати детальну інформацію про термічну стабільність каптоприлу. Дані термічного аналізу використовуються для оптимізації виробничих процесів, таких як сушіння і гранулювання. У галузі біотехнології методи термічного аналізу можуть допомогти оцінити взаємодію каптоприлу з носіями, такими як біосумісні полімери. Для достовірного аналізу необхідно враховувати такі фактори, як температура,

вологість, іонна сила і рН, щоб змодельовати умови, близькі до фізіологічних. Наприклад, розчинність каптоприлу оцінюють у діапазоні рН 1-8, щоб відобразити зміни в різних частинах шлунково-кишкового тракту. Температурний діапазон для визначення термостабільності зазвичай становить 25-120°C, що дає змогу враховувати як стандартні умови зберігання, так і екстремальні впливи. Використання цих методів у біотехнології спрямоване на вивчення властивостей каптоприлу та оптимізацію його фармакологічних властивостей. Комплексний підхід до вивчення фізичних властивостей створює наукове підґрунтя для розроблення ефективніших і безпечніших лікарських препаратів, підвищення їхньої стабільності, біодоступності та спрямованої дії [33].

Фізико-хімічні властивості каптоприлу, такі як термостабільність, розчинність та гігроскопічність, відіграють ключову роль у розробці його виробничої технології. Облік цих параметрів на всіх етапах синтезу дозволяє оптимізувати процес, забезпечити високий рівень чистоти продукту і зберегти його фармакологічну активність (рис. 3.2).

Підготовка сировини	очищення та попередня обробка вихідних реагентів
Синтез проміжних продуктів	проведення реакцій за строго контрольованих умов
Очищення	використання хроматографічних та кристалізаційних методів
Сушіння	вакуумні технології за низьких температур
Фасування та упаковка	герметизація в умовах мінімальної вологості
Контроль кості	фізико-хімічний аналіз та тестування стабільності

Рис. 3.2 – Схема технологічного процесу одержання каптоприлу

Джерело створено автором

Підбір вихідної сировини та реагентів для синтезу каптоприлу повинен ґрунтуватися на строгому аналізі їх чистоти, реакційної здатності та сумісності з технологічним процесом. Важливим аспектом є використання високоочищених сполук, що містять тіол, оскільки вони визначають основну фармакологічну дію каптоприлу як інгібітора АПФ.

Синтез каптоприлу включає кілька стадій, кожна з яких потребує суворого контролю параметрів, таких як температура, час реакції та склад реакційного середовища. Враховуючи термолабільність тіолових груп, температурні режими вибираються таким чином, щоб мінімізувати їх окиснення. Для підвищення виходу цільового продукту використовується послідовне очищення проміжних сполук із застосуванням методів кристалізації та хроматографії [23].

Контроль якості каптоприлу включає аналіз його фізико-хімічних характеристик, таких як чистота, вміст води та наявність домішок. Для оцінки стабільності застосовуються методи прискореного старіння, що моделюють довгострокові умови зберігання. Дані дозволяють оптимізувати рецептуру та упаковку готового продукту.

Така інтеграція фізико-хімічних характеристик у розробку технологічного процесу дозволяє отримати каптоприл з високою стабільністю та фармакологічною ефективністю.

3.2. Технологічна схема одержання каптоприлу

Для отримання каптоприлу в біотехнології застосовуються мікробіологічні методи, що ґрунтуються на використанні генетично модифікованих мікроорганізмів. У цих процесах мікроорганізми, такі як *Escherichia coli*, одержують додаткові гени, які дозволяють синтезувати компоненти, необхідні для утворення молекули каптоприлу. Як вихідні речовини в процес залучаються амінокислоти, наприклад, L-пролін, а також сульфгідрильна група, яка бере участь в утворенні активного центру

молекули. Генетична модифікація мікроорганізмів дозволяє прискорити процес та підвищити його специфічність, а ферментативні реакції надалі допомагають у освіті цільової речовини [17-20].

Важливим етапом є використання біокаталізаторів у біотехнології синтезу каптоприлу, що дозволяє мінімізувати побічні реакції та покращити вихід цільового продукту. Цей підхід як знижує потреба у хімічних реагентах, а й є екологічно чистий метод, орієнтований більш стійкі і безпечні процеси проти традиційними хімічними методами синтезу. На рисунку 3.3 буде представлена схема технологічного отримання каптоприлу.



Рис. 3.3 – Технологія отримання субстанції каптоприлу

Джерело створено автором

Відомо, що (В)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропіл)-b-пролін (відомий як каптоприл) діє як конкурентний інгібітор адренокортикальних екстрактів, знижуючи тонус артеріальних і венозних судин, загальний периферичний тонус, переднавантаження та кінцеве навантаження серця і збільшуючи серцевий викид. Відомо, що він є потужним та ефективним інгібітором вазопресорів. Вміст активної речовини в таблетках каптоприлу, що використовуються в медичній практиці, сягає 6,25-100 мг, а добова доза

коливається в межах 6,25-300 мг. Оскільки каптоприл має високий ступінь окиснюваності, на основі тіолової групи в процесі окислення за вільнорадикальним механізмом утворюється дисульфід каптоприлу. У твердих фармацевтичних композиціях швидкість деградації збільшується на стадії сушіння, яка є частиною виробничого процесу, а також пропорційна вмісту вологи в композиції. При приготуванні препаратів каптоприлу особливу увагу слід приділяти вибору відповідних допоміжних речовин і процесу виробництва, щоб звести до мінімуму деградацію та окислення активного інгредієнта [12-14].

Проте, слід звернути увагу, що результати порівняльних експериментів показує, на те, що зі збільшенням кількості мікрокристалічної целюлози, що характеризується високою гігроскопічністю, загальна гігроскопічність таблеток зростає. Однак несподівано було виявлено, що при підтримці співвідношення лактози та мікрокристалічної целюлози у відносно вузькому діапазоні кількість дисульфиду каптоприлу, що утворюється в таблетці, досягає певного мінімального значення, і можна отримати високостабільну таблетку каптоприлу. Загальний вміст лактози і мікрокристалічної целюлози в таблетках каптоприлу згідно з винаходом становить 60-80% за вагою. % за масою, переважно 65-75 % за масою. 70 % за масою, зокрема 70 % за масою. % за масою. Вміст компонентів у таблетках згідно з винаходом переважно становить від 5 до 150 мг. Розмір частинок 90% активного інгредієнта переважно становить від 3 до 80 мкм, а вихідний вміст дисульфиду каптоприлу переважно становить менше 0,3% ваг. %. Лактоза переважно використовується у формі моногідрату лактози. Наведені тут кількості та відсоткові співвідношення відносяться до моногідрату лактози. Переважно використовувати моногідрат лактози, приготований методом розпилювального сушіння, який має середній розмір часток близько 50-200 мкм, зокрема 80-160 мкм. Розмір частинок 90% мікрокристалічної целюлози, використовуваної в композиціях винаходу, становить 20-150 мкм, зокрема 50-100 мкм. Композиція винаходу може містити розщеплювальний агент,

переважно кукурудзяний крохмаль, карбоксиметилкрохмаль, частково гідролізований крохмаль, карбометилцелюлозу або сітчастий полівінілпіролідон. Кількість зазначеного розщеплювального агента переважно становить від 1 до 20 вагових відсотків, зокрема від 5 до 15 вагових відсотків від загальної ваги композиції. В якості змащувального засобу складу згідно винаходу містять переважно стеарин, магнію стеарат, стеарат кальцію, фумарат стеарину натрію або гідрогенізоване рицинова олія. Загальної ваги композиції [26].

Доцільно як засіб для надання ковзання, що вводиться до складу пропонованих композицій, використовувати діоксид кремнію. Кількість цього допоміжного засобу береться в межах 0,2-1 ваг.

Переважає спосіб приготування таблеток згідно з винаходом може включати так зване пресування, перевага якого полягає у відсутності процесу сушіння. Згідно з цим методом, перед тим як приступити до процесу таблетування, порошок активного інгредієнта гомогенізують у твердому стані за допомогою допоміжних засобів, що забезпечують необхідне стиснення композиції. Таблетки каптоприлу згідно з винаходом вирізняються надзвичайно високою стабільністю. При поділі таблеток на дві або чотири частини стандартне відхилення вмісту компонентів в отриманих половинках і чвертинках менше, ніж у відомих складах. Винахід більш детально описано на наступних прикладах, але слід розуміти, що обсяг винаходу в жодному разі не обмежений цими прикладами [28].

У прикладі 1 досліджувався вплив співвідношення моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози на ущільнення порошкової суміші. Отримані дані повністю узгоджуються з наявними теоретичними положеннями. Ці дані показують, що збільшення кількості мікрокристалічної целюлози, використаної як сушильна сполучна речовина, полегшує ущільнення порошкової суміші, інакше кажучи, за однакового зусилля ущільнення можна отримати таблетки з вищою міцністю на злам і меншою крихкістю (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив співвідношення моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози на пресування порошкових сумішей

	№ експеримента					
	1/1		1/2		1/3	
	(мг)	(г)	(мг)	(г)	(мг)	(г)
Каптоприл	25,0	125,0	25,0	125,0	25,0	125,0
Моногідрат лактози	85,0	425,0	70,0	350,0	60,0	300,0
Мікрокристалічна целюлоза	25,0	125,0	40,0	200,0	50,0	250,0
Кукурудзяний крохмаль	22,0	110,0	22,0	110,0	22,0	110,0
Стеарін	3,0	15,0	3,0	15,0	3,0	15,0
Сума мас	160,0	800,0	160,0	800,0	160,0	800,0
Співвідношення лактози та мікрокристалічної целюлози	3,4:1		1,75:1		1,2:1	

Джерело створено автором

Компоненти суміші просіювали через сито з осередками 0,5 мм, після чого гомогенізували швидкодіючій мішалці моделі Lodige 5M протягом 5 хв. Гомогенізований порошок пресували в таблетки в ексцентриковій таблетувальній машині моделі Fette E XI, користуючись пуансонами таблеток з плоскими кромками, що розвивають стискаюче зусилля відповідно 5 Кн, 10 Кн і 15 Кн.

Потім вимірювали опір руйнуванню (на вимірювальному приладі Schleuniger 4M), крихкість (на вимірювальному пристрої моделі Roche з частотою обертання 1 00 об. 4 хв) і час розщеплення при температурі 37°C у дистильованій воді (на вимірювальному приладі Erwe. Результати досвіду зведено до таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Результати випробувань таблеток каптоприлу

	№ експеримента								
	1/1			1/2			1/3		
Прексуємість	5	10	15	5	10	15	5	10	15
Стійкість до роздавлювання (Н)	11	35	48	15	41	51	19	46	59
Стираність (%)	14	1,2	0,9	8,4	0,9	0,6	6,3	0,8	0,4
Розпадання (с)	5	15	35	5	20	30	5	20	45

Джерело створено автором

Наведені дані показують, що при зміні співвідношення моногідрату лактози і мікрокристалічної целюлози на користь останньої покращується пресування порошкової суміші (збільшуються значення стійкості до роздавлювання, відповідні такому ж зусиллю стиснення, і зменшується стираність) і виявляється цілком задовільним час. Якщо суміш містить приблизно однакові кількості лактози та мікрокристалічної целюлози (експеримент 1/3), то крихкість виявляється менше 0,5%, що якраз і становить відмітну ознаку таблеток з надзвичайно високою механічною міцністю [20].

Приклад 2 досліджує вплив співвідношення лактози та мікрокристалічної целюлози на вологопоглинання таблеток. Результати відповідають даним попереднього рівня техніки, з цих даних можна бачити, що у разі зберігання при відносній вологості 75% збільшення кількості мікрокристалічної целюлози з більш високим вологопоглинанням (вищою рівноважною вологістю) призводить до підвищення вологопоглинання таблеток (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Вплив співвідношення моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози на вологопоглинання таблеток

	№ складу				
	2/1	2/2	2/3	2/4	2/5
Каптоприл	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Моногідрат лактози	330,0	270,0	210,0	150,0	90,0
Мікрокристалічна целюлоза	60,0	120,0	180,0	240,0	300,0
Кукурудзяний крохмаль	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Cutina H*	5,60	5,60	5,60	5,60	5,60
Aerosil 200**	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80
Стеарат магнію	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Сума мас	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0

Примітки:

* = гідрогенізована рицинова олія;

** = колоїдний кремнезем.

Таблетки готуються з використанням методики та обладнання, описаних у прикладі 1; обсяг партії складає 1000 пігулок. Пресування таблеток проводиться за допомогою пуансонів і матриці діаметром 12 мм, що забезпечують зусилля стиснення в 20 Кн [14].

Вологопоглинання визначається при зберіганні таблеток в установці для кондиціювання повітря при температурі 40°З відносної вологості 75%. Протягом двотижневого періоду зберігання температура коливалася від 39,7 до 40,4°С, а вологість – від 73% до 88%. Вологопоглинання таблеток вимірювали після часу зберігання відповідно в 1, 2, 4, 8 і 14 днів. Його визначення здійснюється на основі збільшення ваги таблеток з наступним обчисленням з використанням наступного рівняння:

$$\text{Вологопоглинання} = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100, \quad (3.1)$$

Де m_1 = вага проби перед зберіганням;

m_2 = вага проби після зберігання.

У кондиціонер поміщали не тільки таблетки, а й компоненти, що використовуються для їх приготування, і в задані моменти часу вимірювали поглинання вологого каптоприлу (діючого інгредієнта) і допоміжних засобів. Результати експерименту зведені в таблиці 3.5 та 3.6.

Таблиця 3.5

Вологопоглинання таблеток у відсотковому співвідношенні мас

№ складу	Співвідношення лактози та мікрокристалічної целюлози	Період зберігання (в днях)					
		0	1	2	4	8	14
2/1	5,5:1	0,0	0,27	0,37	0,31	0,27	0,35
2/2	2,25:1	0,0	0,33	0,45	0,37	0,34	0,36
2/3	1,17:1	0,0	0,43	0,56	0,48	0,45	0,43
2/4	0,625:1	0,0	0,51	0,66	0,54	0,53	0,50
2/5	0,3:1	0,0	0,66	0,82	0,68	0,67	0,63

Джерело створено автором

Таблиця 3.6

Вологопоглинання діючого інгредієнта та допоміжних засобів (у відс. Співвідношенні мас)

Компонент	Час зберігання (в днях)					
	0	1	2	4	8	14
Каптоприл	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Моногідрат лактози	0,0	<0,01	<0,01	0,01	0,02	0,02
Мікрокристалічна целюлоза	0,0	0,94	1,28	1,15	1,07	1,24
Кукурудзяний крохмаль	0,0	1,44	1,82	1,58	1,49	1,58
Cutina H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Aerosil 200	0,0	0,45	0,68	0,60	0,80	0,92
Стеарат магнію	0,0	0,12	0,21	0,29	0,20	0,22

Джерело створено автором

Наведені вище дані показують, що зі збільшенням кількості мікрокристалічної целюлози в таблетці збільшується її вологопоглинання. Це узгоджується зі встановленим фактом, що моногідрат лактози не поглинає вологу під час зберігання, тоді як поглинання води мікрокристалічною целюлозою становить понад 1%. Поглинання води мікрокристалічною целюлозою відоме з рівня техніки, і можна припустити, що отримані значення відповідають очікуванням [34-35].

У прикладах 3 і 4 вивчається вплив співвідношення лактози і мікрокристалічної целюлози на стабільність вмісту активного інгредієнта в таблетках. Результати показують, що під час зберігання таблеток за відносної вологості 75% окислення каптоприлу, виражене як вміст дисульфиду каптоприлу в таблетках, є мінімальним у діапазоні від 1,5:1 до 1:1 співвідношення моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози. Виходячи з попереднього досвіду, очікувалося, що таблетки з найменшим вмістом мікрокристалічної целюлози будуть найбільш стабільними. Однак після подальших експериментів було виявлено, що при зміні співвідношення моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози у відносно вузькому діапазоні кількість дисульфиду каптоприлу, що утворюється в таблетках,

зводиться до мінімуму, що призводить до значення, меншого, ніж вміст дисульфиду каптоприлу в таблетках. Результати зведено до таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Кількість дисульфиду каптоприлу в таблетках, виражене у вагу.%
від номінального вмісту каптоприлу (% співвідношення мас)**

№ складу	Співвідношення лактози та мікрокристалічної целюлози	Період зберігання (в днях)					
		0	1	2	4	8	14
2/1	5,5:1	0,28	0,46	0,73	0,95	2,13	5,15
2/2	2,25:1	0,30	0,45	0,62	0,91	1,39	3,47
2/3	1,17:1	0,28	0,46	0,56	0,91	1,39	2,69
2/4	0,625:1	0,34	0,56	0,78	1,05	1,55	3,25
2/5	0,3:1	0,34	0,62	0,73	1,02	1,96	3,60

Джерело створено автором

З наведених вище даних видно, що при збільшенні вмісту мікрокристалічної целюлози в таблетках (тобто при зменшенні вмісту лактози) кількість дисульфиду каптоприлу, що утворюється в таблетках, проходить певне мінімальне значення, іншими словами, за цілком певного співвідношення моногідрату лактози і мікрокристалічної целюлози (дисульфід) виявляється найнижчим. Цей експериментальний результат є неочікуваним, оскільки, виходячи з попередніх емпіричних теоретичних припущень, можна було б очікувати, що в системах із вищим вмістом вологи, іншими словами, з вищим вмістом мікрокристалічної целюлози, швидкість окислення каптоприлу буде вищою, тобто утворюватиметься більша кількість дисульфиду каптоприлу [13-16].

З метою виявлення оптимального співвідношення з більш високою точністю в даній серії експериментів стабільність вмісту каптоприлу в таблетках визначали шляхом використання співвідношень лактози і мікрокристалічної целюлози, близьких до тих, які можна вважати кращими стосовно прикладів 2 і 3. Склад таблеток підбирали так, щоб одержувані значення перебували в інтервалі між композиціями 2/2 та 2/4. Використані склади наведено у таблиці 5.

Отже, як можна побачити, вміст дисульфиду каптоприлу в таблетках збільшується лише на дуже незначну величину, залишаючись на набагато нижчому рівні, ніж допустиме граничне значення, навіть при зберіганні в умовах агресивних впливів.

Висновки до розділу 3

Фізико-хімічні властивості каптоприлу показали його важливість для оптимізації біотехнологічного процесу виробництва. Стабільність, реакційна здатність і характеристики сульфгідрильних груп вимагають точного контролю параметрів на всіх стадіях виробництва.

Технологічна схема ґрунтується на використанні генетично модифікованих мікроорганізмів і ферментативних реакцій, що є екологічно чистими, економічними та мають високу селективність. Такий підхід відповідає сучасним вимогам фармацевтичної промисловості та забезпечує масштабоване виробництво каптоприлу з високою чистотою та стабільністю.

ВИСНОВКИ

Дослідження фізико-хімічних властивостей каптоприлу, а також їх вплив на технологію отримання та якість лікарських препаратів показало важливість глибокого розуміння цих характеристик для успішного застосування цієї речовини у фармацевтичній практиці. Природа хімічних і фізичних властивостей каптоприлу, таких як розчинність, стабільність та взаємодія з іншими компонентами, прямо впливає на вибір методів синтезу, а також на розробку його лікарських форм.

Фізико-хімічні властивості каптоприлу, включаючи його розчинність, стабільність та спектральні характеристики, визначають його потенціал у біотехнології. Ці особливості дозволяють створювати ефективні форми доставки та розробляти стратегії захисту молекули від деградації у біологічних системах.

Методичні підходи, які застосовуються для дослідження цих властивостей, дозволили створити комплексний огляд, який включає як традиційні аналітичні методи, так і сучасні біотехнологічні підходи. Використання генетично модифікованих мікроорганізмів та ферментативних процесів показало високий потенціал в оптимізації виробничого процесу каптоприлу, дозволяючи не лише підвищити його чистоту, а й знизити екологічне навантаження.

З урахуванням оцінки ефективності каптоприлу в клінічній практиці, можна зробити висновок, що його фізико-хімічні властивості мають вирішальне значення для забезпечення стабільності препарату в різних формах випуску, що безпосередньо впливає на безпеку та ефективність лікування пацієнтів. Отримані дані дозволили запропонувати оптимізовану технологічну схему, яка враховує всі ключові характеристики каптоприлу та сприяє підвищенню якості його виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бондаренко Н. І., Коваленко Р. П. *Міжнародний журнал нефрології та ниркової недостатності*, 2020, Том 9, № 2, С. 87-92.
2. Григоренко С. М., Левченко Т. П. Аналіз переваг та обмежень каптоприлу порівняно з новими препаратами. *Журнал клінічної фармакології*. 2021, Том 16 № 6, С. 33-38.
3. Гриценко І. А., Деркач Н. н. Дослідження ефективності каптоприлу при хронічній серцевій недостатності. *Український медичний журнал*. 2023. Том 30 (2). З. 45-52.
4. Гладух Є.В. Теоретичні основи фармацевтичної технології. *Навчальний посібник для позааудиторної самостійної роботи* . Є.В. Гладух, І.В. Сайко, А.А. Січкач, Д.П. Солдатов. Х.: НфаУ, 2016. 202 с.
5. Дяченка Л. М., Савченко О. Ст. Опис фармакологічних переваг каптоприлу. *Фармакологія та фармація*, 2021, Том 13, № 5, С. 23–28.
6. Державна Фармакопея України. 1 вид. Харків: РІРЕГ, 2018. С. 385–386.
7. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. Посіб. Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. Львів. 2018. 95 с.
8. Демченко, В. О. Перспективи фармакоекономічної оцінки лікування ІХС в Україні. В. О. Демченко, О. С. Яковлева. 2014.
9. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. Для студ. Вищ. Фармац. Навч. закл. Авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х.: *Золоті сторінки*, 2014. 600 с.
10. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128

11. Зайцев О. П., Мельник С. Н. Кардіологія в Україні. Результати клінічних спостережень застосування каптоприлу на практиці лікування серцевої недостатності. 2018, Том 17. № 4, С. 65–70.
12. Іваненко О. В., Сидоренко Ю. Л. Опис ролі каптоприлу у лікуванні гіпертонії та серцево-судинних захворювань. Український медичний журнал, 2020, Том 28, № 3, С. 45–50.
13. Кечин І. Л. Порівняльна фармакодинаміка каптоприлу при інтраназальному й ентеральному шляхах введення при неускладнених гіпертензивних кризах на амбулаторному етапі лікування. Кечин І. Л., Гладишев В. В., Пухальська І. О. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1. С. 103-108.
14. Кравченко Т. І., Іваненко Р. П. Роль інгібіторів АПФ у зниженні інсулінорезистентності: фокус на каптоприл. *Європейський журнал клінічної фармакології*. 2023. Том 29 (5). З. 33-39.
15. Козловська І. А., Тарасов О. Ст. *Кардіологія та ревматологія*, 2019, Том 12, № 3, С. 112-119.
16. Корж В. Н., Литвиненко М. А. Використання каптоприлу для контролю артеріальної гіпертензії у пацієнтів із діабетом. *Журнал ендокринології та метаболізму*. 2022. №6. З. 21-27.
17. Коваль, С. О. Сучасні підходи до медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії. С. О. Коваль. *Ліки України*. 2016. № 102. С. 36–40.
18. Кухтенко О. С., Ніколайчук Н. О., Рубан О. А., Гнатюк В. В. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2010. Т. 5, № 3. С. 68-71.
19. Кухтенко О. С. Фармакологічні дослідження супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань. О. С. Кухтенко, Н. О. Ніколайчук, О. А. Рубан, В. В. Гнатюк. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2010. Т. 5, № 3. С. 68-71

20. Медведєв І. Н., Мезенцева Н. І., Толмачов В. В. Фундаментальні дослідження. Аналіз антиагрегантної дії каптоприлу у пацієнтів із метаболічним синдромом. 2017 № 1, С. 85-86.

21. Мельник О. В., Савченко П. П. Клініко-фармакологічні аспекти застосування каптоприлу у кардіології. *Фармацевтичний журнал*. 2022. №3. 3. 12-18.

22. Митник З. М., Жданова М. р., Крушинська З. р. [та ін.]. Стан ендокринологічної служби України у 2007 р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією. Статистично-аналітичний довідник МОЗ України та Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин. – К., 2018. – 49 с.

23. Розробка складу, технології та дослідження капсул з дибамком протисудомної дії: автореф. Дис... канд. Фармац. Наук: 15.00.01 / Ніколайчук Ніна Олексіївна ; Національний фармацевтичний ун-т. – Х., 2009. – 23 с.

24. Петров Ст. Н., Андрєєнко М. П. Клінічна медицина. Вивчення ефективності каптоприлу при артеріальній гіпертензії. 2019 № 12, С. 102-107.

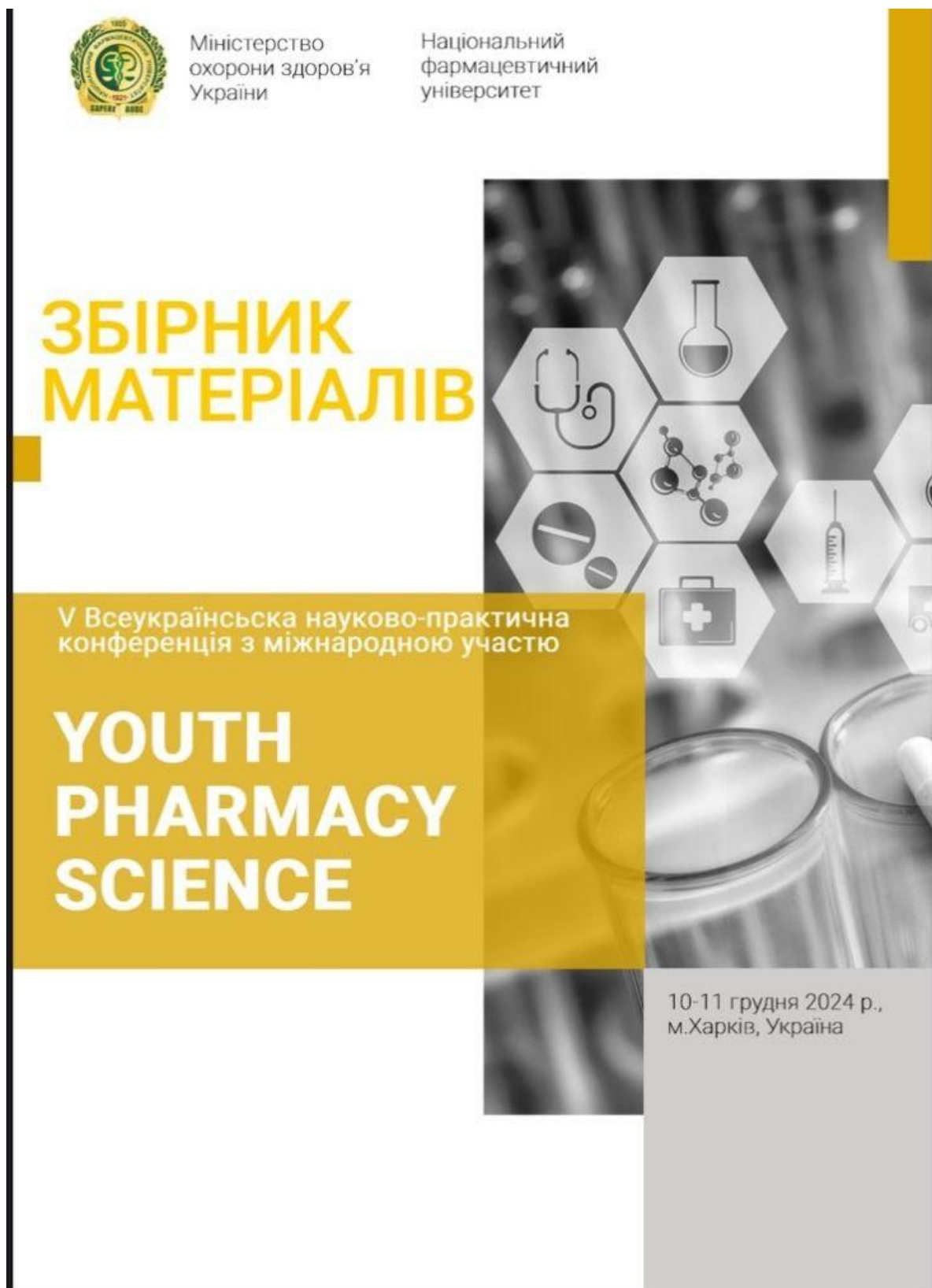
25. Промислова технологія лікарських засобів : підруч. Для студ. Вищ. Учб. Заклад. Е.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. Вінниця : *Нова книга*, 2016 – 631 с.

26. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2018. – 80 с.

27. Сучасні фармацевтичні технології: Навч. посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 “Фармація”. Під ред. О.А. Рубан. Харків: *Вид-во НфаУ*, 2015. – 249 с.

28. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія. Підручник. Вінниця: *Нова Книга*, 2014 – 464 с
29. Технологія ліків промислового виробництва: підручник Т 38 для студ. Вищ. Навч. закл.: в 2-х ч. В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Х.: Нфау: Оригінал, 2012. Ч.1. 694 с. іл.
30. Технологія ліків промислового виробництва: підручник Т 38 для студ. Вищ. Навч. закл.: в 2-х ч. В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Х.: Нфау: Оригінал, 2013. Ч.2. 638 с. іл.
31. Шевченка Л. Р., Петрова Є. Д. Застосування каптоприлу за умов посттравматичного стресу: порівняльне дослідження. *Клінічні дослідження в Україні*. 2023. Том 14 (3). З. 78-84.
32. Шевченко Н. В., Романчук Т. А. Ефективність інгібіторів АПФ при лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів із цукровим діабетом. Журнал: Клінічна фармакологія та терапія, 2019.
33. Яковлєва, Л. В. Фармакоепідеміологічні дослідження обсягів споживання антигіпертензивних лікарських засобів в Україні : монографія / Л. В. Яковлєва, О. Я. Міщенко, В. Ю. Адонкіна. – Х. : НфаУ, 2017. – 108 с.
34. Adeghate E, Kalasz H, Veress G, Teke K. Medicinal chemistry of drugs used in diabetic cardiomyopathy. *Curr Med Chem*. 2020;17(6):517-51
35. Black, J. W., & Stephenson, J. S. Pharmacological basis of rational drug design. *Nature*, 195(4845), 2014. 379–384.
36. Brandon, C., & Walters, K. Bradykinin modulation and its impact on cognitive and emotional health. *British Journal of Pharmacology*, 172(3), 2015. 715–723.

ДОДАТКИ

Додаток А публікація тез

 Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

**ЗБІРНИК
МАТЕРІАЛІВ**

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

10-11 грудня 2024 р.,
м.Харків, Україна

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Гиря Я. П., Щербак О. А.; Н. к.: Белік Г. В.	206
Гриценко К. М.; Н. к.: Таран А. В.	207
Демченко А. В.; Н. к.: Кононенко А. Г.	209
Дубіна І. О.; Н. к.: Перець О. В.	210
Закревська Д. Д., Ткачова О. В.; Н. к.: Белік Г. В.	212
Іванова А. Д.; Н. к.: Жаботинська Н. В.	213
Кирилов Д. К., Рижук А. М.; Н. к.: Жаботинська Н. В.	214
Ковалько М. В.; Н. к.: Рябова О. О.	216
Козачок А. А.; Н. к.: Савохіна М. В.	218
Колмикова В. Р.; Н. к.: Белік Г. В.	220
Комкіна О. О., Ткачова О. В.; Н. к.: Белік Г. В.	221
Косатенко О. Ю.; Н. к.: Верховодова Ю. В.	222
Крилевська К. А.; Н. к.: Жаботинська Н. В.	223
Кухарук О. Т.; Н. к.: Мятига О. М.	225
Лаба О. А.; Н. к.: Очкур О. В.	227
Малиш А. Р., Матвійчук О. П.; Н. к.: Матвійчук А. В.	229
Мамонтова В. Д.; Н. к.: Чечотіна С. Ю.	231
Маршуба Я. В.; Н. к.: Савохіна М. В.	232
Мельник О. О.; Н. к.: Невелика А. В.	233
Мельник О. О.; Н. к.: Савохіна М. В.	234
Меметова С. М.; Н. к.: Жаботинська Н. В.	236
Мосенцева К. Є.; Н. к.: Деримедвідь Л. В.	237
Налізько А. І.; Н. к.: Верховодова Ю. В.	238
Панчук Д. Ю., Валько І. Л.; Н. к.: Очкур О. В.	240
Пивоварова О. В.; Н. к.: Кононенко А. В.	241
Подаленчук О. О.; Н. к.: Жаботинська Н. В.	242
Пономаренко Ю. О.; Н. к.: Рябова О. О.	243
Портна Ю. В.; Н. к.: Рябова О. О.	245
Рижук А. М.; Н. к.: Белік Г. В.	246
Романчук А. Р.; Н. к.: Білик М. С.	248
Саарела Н. В.; Н. к.: Савохіна М. В.	249
Сімошенко Д. І.; Н. к.: Кобзіна М. П.	251
Сіренко Д. С.; Н. к.: Болдарь Г. С.	253
Ступак А. О., Савохіна М. В.	255
Ступак А. О.; Н. к.: Савохіна М. В.	257
Токар А. С., Матвійчук О. П.; Н. к.: Матвійчук А. В.	259
Топчій Ю. С.; Н. к.: Рябова О. О.	261
Файда М. А., Матвійчук О. П.; Н. к.: Матвійчук А. В.	262
Федорченко Д. О., Горда А. О.; Н. к.: Степанова С. І.	263
Філоненко В. В.; Н. к.: Ніколайчук Н. О.	265
Чередник А. В.; Н. к.: Кононенко А. Г.	267
Шишко К. В., Матвійчук О. П.; Н. к.: Матвійчук А. В.	268
Шпилька В. Р.; Н. к.: Кононенко А. Г.	270

Дані клінічних досліджень підтверджують ефективність канабіноїдів, однак залишаються питання щодо їхньої довгострокової безпеки, оптимального дозування та шляхів введення. Додаткові дослідження необхідні для створення стандартизованих протоколів лікування, а також для визначення оптимальних комбінацій канабіноїдів із традиційними методами терапії.

Таким чином, *Cannabis sativa* демонструє потужний терапевтичний потенціал, однак для його повноцінного використання в медичній практиці потрібні подальші дослідження, які допоможуть забезпечити баланс між користю і ризиками, а також розробити ефективні регуляторні підходи до його застосування.

Висновки. Таким чином, *Cannabis sativa* демонструє значний терапевтичний потенціал завдяки вмісту біологічно активних сполук. Канабіноїди, що входять до його складу, мають широкий спектр фармакологічних ефектів, включаючи протизапальну, нейропротекторну, анксиолітичну та протиракову дію. Однак їхнє використання вимагає ретельного медичного контролю через можливість побічних ефектів і ризиків.

Для забезпечення безпечного і ефективного застосування *Cannabis sativa* у медичній практиці необхідно провести додаткові клінічні дослідження. Вони мають бути спрямовані на глибше розуміння механізмів дії канабіноїдів, визначення оптимального дозування та вибір найефективніших шляхів введення. Крім того, важливим аспектом є розробка науково обгрунтованої регуляторної політики, яка враховуватиме як терапевтичні можливості, так і потенційні ризики використання канабісу.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ КАПТОПРИЛУ

Філоненко В. В.

Науковий керівник: Ніколайчук Н. О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

nina.nik@i.ua

Вступ. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) протягом багатьох десятиліть застосовуються як засоби вибору лікування більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ). Це пов'язано з високою ефективністю препаратів цієї групи, доведеної результатами численних рандомізованих клінічних досліджень. Велика заслуга належить першому препарату, широко впровадженому в клінічну практику, – каптоприлу, який з роками не тільки не втратив своєї практичної значущості, але і завдяки високій ефективності дав поштовх для розробки нових лікарських засобів з цієї групи і на сьогоднішній день залишається еталонним препаратом порівняння клінічні дослідження.

Мета дослідження. Визначити фармакологічні механізми дії каптоприлу.

Матеріали та методи. Для дослідження фармакологічних механізмів дії каптоприлу було застосовано комплексний експериментальний підхід, що включав біохімічні, фармакологічні та фізіологічні методи аналізу.

Результати дослідження. Каптоприл є першим представником класу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і займає важливе місце в терапії різних серцево-судинних захворювань, зокрема хронічної серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії та кардіопульмональних патологій. Його механізм дії базується на здатності інгібувати ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), що в свою чергу впливає на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) та має широкий спектр фізіологічних ефектів на організм людини.

Основним механізмом дії каптоприлу є його здатність блокувати ангіотензинперетворюючий фермент, який каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II — потужний вазоконстриктор. Це призводить до зменшення рівня ангіотензину II в організмі, що має значний вплив на судинний тонус і баланс рідини в організмі. Зниження рівня ангіотензину II сприяє вазодилатації, що зменшує післянавантаження на серце, покращує серцевий викид і знижує артеріальний тиск. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, інгібування цього ферменту призводить до зменшення секреції альдостерону, що має значення для зниження затримки натрію та води, а отже — зменшення набряків та застою в органах.

Інгібування АПФ та зниження рівня ангіотензину II мають комплексний ефект на кардіоваскулярну систему, сприяючи не лише зниженню артеріального тиску, але й поліпшенню функції серця. Відомо, що ангіотензин II є потужним вазоконстриктором, здатним викликати не лише підвищення артеріального тиску, але й збільшення після навантаження, що негативно позначається на роботі серця при хронічній серцевій недостатності. Інгібування АПФ, зменшуючи рівень ангіотензину II, знижує цю негативну дію, полегшуючи роботу серця та покращуючи його здатність до скорочення. Це особливо важливо у пацієнтів із серцевою недостатністю, де ефект від зниження післянавантаження може значно полегшити симптоми захворювання.

Крім того, каптоприл має здатність впливати на мікроциркуляцію та зменшувати тканинний гіпертонус. Дія препарату на судини виражена не лише у великих артеріях, а й у мікросудинах, що сприяє нормалізації кровообігу в органах та тканинах, покращуючи їх оксигенацію. Це особливо важливо для пацієнтів із ураженнями органів-мішеней, таких як нирки, серце або мозок.

Інгібітори АПФ, зокрема каптоприл, мають виражений нефропротекторний ефект, що обумовлено їх здатністю знижувати гломерулярний фільтраційний тиск та зменшувати рівень альдостерону. Завдяки зниженню цього гормону спостерігається зменшення затримки натрію та води в організмі, що покращує функцію нирок і зменшує ризик розвитку набряків. Крім того, зниження активності АПФ знижує рівень ангіотензину II, який може викликати гломерулярну гіпертензію та пошкодження ниркових судин. Це дозволяє каптоприлу зменшити прогресування хронічної ниркової недостатності, особливо у пацієнтів з діабетичними ураженнями нирок.

Крім основного механізму, каптоприл володіє антиоксидантними властивостями, що можуть впливати на зменшення окисного стресу в організмі, який є однією з причин прогресування серцево-судинних захворювань. Окислювальний стрес, що викликається надмірною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інших нейрогуморальних механізмів, може сприяти пошкодженню ендотелію судин і розвитку атеросклерозу. Каптоприл, інгібуючи АПФ, знижує рівень окислених форм ангіотензину II, що зменшує окислювальну активність і стабілізує ендотеліальну функцію. Це також може сприяти покращенню ендотеліальної функції та зниженню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як інсульти чи інфаркти міокарда.

Завдяки своїм фармакологічним властивостям каптоприл активно застосовується в клінічній практиці для лікування хронічної серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії та деяких інших кардіоваскулярних захворювань. Проте, як і будь-який препарат, каптоприл має ряд побічних ефектів. Найбільш часто зустрічаються такі побічні ефекти, як гіпотонія, гіперкаліємія, порушення функції нирок, а також кашель, що є наслідком підвищення рівня брадикиніну в

організмі. Важливим є регулярний моніторинг рівня калію та функції нирок, оскільки порушення цих параметрів можуть потребувати корекції дозування або скасування препарату.

Іншою нещодавно виявленою сприятливою характеристикою каптоприлу є нейропротекція. Дослідження вказують, що механізми його нейропротекторної дії продовжують вивчатися, і в майбутньому це може мати практичне значення для застосування каптоприлу в профілактиці та лікуванні інсультів.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з лікування АГ (2018) надається більшого значення подвійним фіксованим комбінаціям у контролі АТ. Найбільш поширена двокомпонентна комбінація – поєднання каптоприлу з діуретиком гідрохлортиазидом (ГХТЗ). Останній має потенціюючу дію на ІАПФ, збільшуючи ймовірність досягнення цільових показників тиску в разі застосування комбінації.

Висновки. Отже, фармакологічні механізми дії каптоприлу складаються в інгібуванні ангіотензинперетворюючого ферменту, що призводить до зменшення рівня ангіотензину II, вазодилатації, зниження артеріального тиску, покращення функції серця та зниження ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Завдяки своєму комплексному впливу на кардіоваскулярну, ниркову та нейрогуморальну системи, каптоприл є важливим препаратом у лікуванні хронічної серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії. Однак його застосування вимагає ретельного моніторингу та індивідуального підходу до кожного пацієнта.

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ

Чередник А. В.

Науковий керівник: Кононенко А. Г.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
az.k.l.fgh1@gmail.com

Вступ. Хронічна обструктивна хвороба легень, або ХОЗЛ, є захворюванням легень, яке включає тривалі респіраторні симптоми. Ці симптоми включають задишку, кашель і виділення мокротиння, що може обмежити активність людини. При ХОЗЛ аномалії дихальних шляхів, які використовуються для дихання, призводять до проблем з повітряним потоком. Куріння, забруднення повітря в приміщенні та на відкритому повітрі та неправильний розвиток легень є основними причинами цього стану. ХОЗЛ є третьою основною причиною смерті у світі (3,23 мільйона смертей у 2019 році). Майже 90% смертей від ХОЗЛ у осіб віком до 70 років припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Це сьома провідна причина поганого здоров'я в усьому світі. Куріння тютюну є причиною понад 70% випадків ХОЗЛ у країнах з високим рівнем доходу. На його частку припадає до 40% у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де забруднення повітря також є основним фактором ризику.

Повністю вилікувати ХОЗЛ неможливо. Основною метою лікування хронічного бронхіту є полегшення симптомів, запобігання ускладнень і уповільнення прогресування захворювання шляхом фізичної терапії. Тому вивчення та розуміння методів фізичної терапії є актуальним на сьогодні.

Мета дослідження. Провести дослідження щодо лікування хронічних обструктивних захворювань легень шляхом фізичної терапії.