

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН
НА ВИВІЛЬНЕННЯ КАПТОПРИЛУ З РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ**

У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з каптоприлом встановлено, що концентрація моногліцеридів дистильованих у кількості 2 % від маси супозиторіїв забезпечує оптимальний рівень вивільнення діючої речовини з ректальної лікарської форми.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: каптоприл, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

ВСТУП. Артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найпоширеніших захворювань і є найбільш частою хронічною патологією, з якою доводиться мати справу лікарям загальної практики. Відповідно до результатів досліджень, поширеність в Україні АГ становить 33 % від загальної чисельності населення [1].

Судинна система і головний мозок поряд із серцем, нирками й сітківкою очей є основними "органами-мішенями" АГ, причому функціональні й органічні зміни головного мозку і пов'язана з ними симптоматика часто займають основне місце в її клінічній картині [6, 10]. При цьому рання маніфестація АГ пов'язана з високою імовірністю розвитку цереброваскулярних ускладнень надалі [7, 11].

Через значну поширеність захворювання і серйозні негативні прогнози для життя та здоров'я пацієнта в разі відсутності або неналежної терапії проблема фармакотерапії АГ є однією з основних завдань, що стоять перед сучасною фармацевтичною наукою.

В Україні медико-соціальне значення цієї проблеми знайшло своє відображення в розробці Національної програми профілактики й терапії артеріальної гіпертензії та державній програмі "Запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006–2010 рр.", що декларують одним із пріоритетних напрямків розвитку кардіології "створення стандартів діагностики й лікування на основі наукових даних, забезпечення ефективної діагностичної, лікувальної, реабілітаційної допомоги хворим з артеріальною гіпертензією, а також забезпечення населення ефективними антигіпертензивними препаратами

© Алмохамад Жумаа Абдуллах, В. В. Гладишев, А. П. Лисянська, І. Л. Кечин, 2011.

за доступними цінами за рахунок розширення вітчизняною промисловістю виробництва сучасних антигіпертензивних лікарських засобів" [4, 8].

Використання трансмукозних шляхів уведення антигіпертензивних лікарських речовин (ректальний, букальний, назальний) значною мірою збільшує ступінь їх біологічної доступності, знижує рівень і частоту побічних реакцій, що виникають при їх використанні, й дає можливість пацієнтам індивідуально контролювати швидкість гіпотензивної реакції за рівнем артеріального тиску й суб'єктивними симптомами [3].

На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету проводять дослідження з розробки складу й технології ректальної лікарської форми антигіпертензивного засобу каптоприлу, що належить до групи інгібіторів АПФ. У результаті біофармацевтичних досліджень встановлено, що оптимальне вивільнення каптоприлу з ректальних супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин – основи-носія (олії какао) і ПАР (моногліцеридів дистильованих – МГД).

Метою даної роботи було наукове обґрунтування концентрації моногліцеридів у ректальній лікарській формі каптоприлу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Ректальні супозиторії з каптоприлом середньою масою 1,3 г готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко-Креспі. Концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) складала 0,5, 1, 2, 3 і 5 % від маси супозиторіїв, вміст каптоприлу – 0,05 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [5]. Параметром оптимізації обрали вивільнення каптоприлу із супозиторіїв – перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення каптоприлу із супозиторіїв проводили на приладі АК-1 (“коливаючий кошик”) з використанням свіжовідпрепарованої і відмитої в ізотонічному розчині прямої кишки щура [2]. Діалізічним середовищем була вода очищена, температура діалізного середовища становила $(37 \pm 0,5)$ °С. Концентрацію каптоприлу, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично [9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Матрицю планування і результати визначення концентрації каптоприлу, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом ПАР (моногліцеридів дистильованих) через 30 хв, наведено в таблиці 1.

У таблиці 2 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації ПАР на вивільнення каптоприлу із супозиторних композицій. Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення каптоприлу за допомогою множинного рангового критерію Дункана [5]. При цьому встановлено, що за впливом концентрації моногліцеридів дистильованих на інтенсивність вивільнення каптоприлу їх можна розташувати в такий ряд переваги:

$$2 \% (3 \%) > 5 \% > 1 \% > 0,5 \%$$

З огляду на відсутність статистичних розходжень між вивільненням каптоприлу з ректальних супозиторіїв із вмістом 2 і 3 % моногліцеридів дистильованих від маси супозиторіїв, для наступного вивчення відібрано концентрацію поверхнево-активної речовини 2 %.

ВИСНОВКИ. У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з каптоприлом установлено, що концентрація моногліцеридів дистильованих у кількості 2 % від маси супозиторіїв забезпечує оптимальний рівень вивільнення діючої речовини з ректальної лікарської форми.

Таблиця 1 – Матриця планування і результати визначення концентрації (%) каптоприлу, що вивільнився з ректальних супозиторіїв (інтервал 30 хв) з різним вмістом моногліцеридів дистильованих

Концентрація МГД, % (фактор А)	Номер випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
0,5	68,14	66,86	68,14	203,14	67,71
1	70,71	70,71	70,71	212,13	70,71
2	75,86	78,42	77,14	231,42	77,14
3	74,57	77,14	75,86	227,57	75,86
5	74,57	73,28	74,57	222,42	74,14
Сума				1096,68	

Таблиця 2 – Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення каптоприлу з ректальних супозиторіїв залежно від концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Концентрація МГД в супозиторіях	4	179,19	44,8	51,14	3,5
Помилка	10	8,76	0,876		
Загальна сума	14	187,95			

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 6. – С. 30-31.
2. Дуева О. В. Биофармацевтическое обоснование состава и технологии лекарственных форм с тиотриазолином : автореф. дисс. на соискание учё-

ной степени канд. фармацевт. наук / О. В. Дуева. – Харьков, 1987. – 24 с.

3. Кечин І. Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / І. Л. Кечин. – Київ, 2003. – 41 с.

4. Коваленко В. М. Сердечно-сосудистые и сосудисто-мозговые заболевания: медико-социальные и методологические направления формирования национальной стратегии профилактики и лечения осложнений / В. М. Коваленко // Тези доп. III Міжнар. конгр. "Ліки та життя". – К., 2006. – С. 26.

5. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А. И. Тенцова, Т. А. Грошовый, В. А. Головкин, С. М. Махамов. – Ташкент : НИИ "Узгипрозем", 1980. – 71 с.

6. Поливода С. Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни / С. Н. Поливода, Ю. М. Колесник, А. А. Черепок. – К. : Четверта хвиля, 2005. – 800 с.

7. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю. М. Сіренко // Практична ангіологія. – 2005. – № 1. – С. 62–67.

8. Сіренко Ю. М. Стратегія лікування хворих на ускладнену артеріальну гіпертензію. Стратифікація ризику та упередження основних серцево-судинних захворювань / Ю. М. Сіренко. – К., 2004. – С. 22–33.

9. Спектрофотометричне визначення каптоприлу в субстанції / Ю. В. Бурлака, О. О. Тарханова, С. О. Васюк, В. В. Гладішев // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – **24**, № 1. – С. 78–80.

10. Mayor S. Targeting cardiovascular complications / S. Mayor // Lancet Oncol.– 2006. – **7**, № 2.– P. 282–285.

11. Relationship of cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction assessed by echocardiography with atherosclerosis in retinal arteries in hypertensive patients / H. Masugata, S. Senda, J. Hoshikawa [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2008. – **30** (7). – P. 520–529.

Алмохамад Жумаа Абдуллах, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская, И. Л. Кечин
ЗАПОРІЖСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДАЕМОСТЬ КАПТОПРИЛА ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Резюме

В результате проведенного биофармацевтического изучения суппозиторий с каптоприлом установлено, что концентрация моноглицеридов дистиллированных в количестве 2 % от массы суппозиторий обеспечивает оптимальный уровень высвобождения действующего вещества из ректальной лекарственной формы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: каптоприл, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость.

Almohamad Zhumaa Abdullah, V. V. Hladyshev, A. P. Lysianska, I. L. Kechyn
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

STUDYING OF INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES ON RELEASE OF CAPTOPRIL FROM RECTAL SUPPOSITORIES

Summary

As a result of the conducted biopharmaceutical studying of suppositories with captopril it was established that concentration of distilled monoglycerides in amount of 2 % from weight of suppositories provides an optimum level of release of operating substance from the rectal medicinal form.

KEY WORDS: captopril, surface-active substances, release.

Отримано 27.07.11

Адреса для листування: В. В. Гладішев, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69095, Україна.