

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВОГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Аннотация. Лекарственные средства растительного происхождения также эффективны, как и синтетические. Однако лекарственные растения и препараты выгодно отличаются от своих синтетических аналогов сродством к тканям организма, малой токсичностью и доступностью. Они являются ценным сырьём для профилактики и лечения различных заболеваний, в том числе и гипертонических. В данной работе приведены результаты исследований по подбору состава на основе местного растительного сырья противогипертензивного действия для дальнейшей разработки новых эффективных БАД в виде лечебного бальзама. В качестве объекта исследования взято лекарственное растительное сырьё следующих местных растений: мята перечная, пустырник сердечный, валериана лекарственная, Melissa лекарственная, боярышник кроваво-красный, шиповник коричный и столбики с рыльцами кукурузы. Из них получены жидкие экстракты методом перколяции. Из жидких экстрактов получены сухие экстракты методом распылительной сушки для дальнейшего качественного и количественного определения действующих веществ.

Ключевые слова: гипертония, растительное сырьё, бальзам, сухой экстракт.

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на значительный прогресс науки в области разработки новых эффективных лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии, наблюдается рост данного заболевания [1].

В настоящее время одним из основных направлений современной фармацевтической отрасли является поиск и создание эффективных лекарственных средств природного растительного происхождения для расширения ассортимента отечественных препаратов противогипертензивного действия.

Целью исследования является разработка лекарственных препаратов (экстрактов для дальнейшего приготовления бальзама) противогипертензивного действия на основе лекарственного растительного сырья.

В качестве объектов исследования были взяты листья мяты перечной (*folium Menthae piperitae L.*), корневища с корнями валерианы (*rhizoma et radices Valerianae officinalis L.*), плоды шиповника (*fructus Rosae cinnamomae L.*), надземные части Melissa лекарственной (*herba Melissa officinalis L.*), трава пустырника сердечного (*herba Leonuri cardiacaе L.S.L.*), столбики с рыльцами кукурузы (*Styli cum Stigmatibus Zeae maysidis L.*), плоды боярышника кроваво-красного (*fructus Crataegus sanguineaе Pall.*).

На фармацевтическом рынке страны для профилактики и лечения гипертонической болезни имеется широкий ассортимент синтетических и фитопрепаратов, применяющихся в виде таблеток, капсул, сборов, порошков, настоек, водных извлечений (настоев и отваров) и других лекарственных форм. Анализ литературных источников показал наличие большого количества лекарственных средств, применяющихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Для лечения и профилактики гипертонии также имеются лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья, приготовленных в разных комбинациях и увеличивающих их фармакологическую эффективность [2, 3]. В этой связи важное значение имеет расширение ассортимента ЛС с высокой терапевтической эффективностью, безвредных и экономически доступных, производимых на основе растительного сырья на отечественных фармацевтических предприятиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В результате проведенного сравнительного анализа лекарственных противогипертензивных средств отечественных, стран независимых государств (СНГ) и зарубежных производителей, зарегистрированных в Государственном реестре № 25 (2021 года) Республики Узбекистан установлено следующее: отечественных всего зарегистрировано 3124 наименований лекарств, из них 85 препаратов противогипертензивного действия и это составляет 2,72% от общего количества. Если 85 наименований антигипертензивных препаратов принять за 100%, то из них лекарственные формы в виде таблеток составляют 58%, инъекционные растворы-21%, лекарственное растительное сырьё-18%, порошки, капсулы и капли-1% [4].

В Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий республики Узбекистан за №25 2021 года зарегистрировано 1842 наименования лекарственных препаратов производителей стран независимых государств (СНГ); из них 73 наименования лекарств противогипертензивного действия, которые составляют 3,95% от общего количества. Причем антигипертензивные препараты в виде лекарственной формы таблетки составляют 82% (59 наименований), инъекционные растворы-8,2% (6 наименований), капли-2,7% (3 наименования).

В Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий (2021 г.) зарегистрировано 5304 лекарственных средств зарубежных производителей, из них 215 наименований лекарств противогипертензивного действия, которые составляют 3,95% от общего количества препаратов. Из 4% наименований гипертензивных препаратов 94% (200 наименований)- это таблетки, 4% (8 наименований)- капсулы; 2% (5 наименований)-растворы [4].

Из представленных результатов исследований можно сделать следующее заключение, что из лекарственных форм, выпускаемых производителями для лечения гипертензивного заболевания значительную часть (85-94%) занимают таблетки, так как таблетки, как дозированная лекарственная форма, наиболее удобны для приёма внутрь, особенно для больных пожилого возраста, имеющие повышенное артериальное давление. После таблеток на втором месте находятся инъекционные растворы, составляющие 8,2%. Это объясняется необходимостью быстрого оказания помощи при гипертонических кризах, т.е. при внезапном повышении кровяного давления. На третьем месте находятся капли, растворы, сиропы для приема внутрь, которые составляют около 2% от

общего количества лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии.

Проведенный сравнительный анализ ассортимента лекарственных противогипертензивных средств отечественных, зарубежных производителей, а также производителей стран СНГ, зарегистрированных в Государственном реестре РУз за 2021 год для лечения артериальной гипертонии является основой формирования рационального ассортиментного состава создаваемых новых лекарственных средств. Анализ по производителям также показал, что большая часть лекарственных средств антигипертензивных средств зарегистрирована зарубежными фирмами (94-96%), а на долю отечественных производителей лекарственных средств приходится всего 4% [4].

В условиях экологического неблагополучия перспективным направлением является коррекция состояний дезадаптации с использованием лекарств мягкого, пролонгированного действия, особенно иммуномодулирующих средств, обеспечивающих нейтрализацию токсических веществ. Использование бальзамов имеет исторические корни и является адекватным профилактическим и комплементарным методом в сложных условиях окружающей среды

Основываясь на достижениях предшественников, используя сырьевую базу республики, создана оригинальная пропись из 7 компонентов для приготовления фитоадаптогенного бальзама, содержащего безопасные виды растений

При создании противогипертензивного лекарственного средства (экстрактов и в дальнейшем бальзама) нами были использованы лекарственные растения, часто применяемые в таких составах и имеющие достаточные запасы в республике [3].

Выбранные растительные средства для снижения артериального давления- это, как правило, растения с широким спектром воздействия, в том числе, на пищеварительные и выделительные органы.

Снижение артериального давления фармакологическими препаратами, блокирующими механизм подъема АД является средством очень важным для улучшения состояния больного, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако, фитотерапия является хорошим дополнением к фармакотерапии, т.к. улучшает состояние пищеварительных (желудок, поджелудочная железа, печень, желчный пузырь) и выделительных (почки, кишечник) органов.

Сухие экстракты получают из лекарственных средств двумя способами. В первом способе процесс состоит из 4 х стадий [5]:

- получение вытяжки;
- очистка вытяжки;
- сгущение вытяжки;
- высушивание сгущённой вытяжки.

Во втором способе процесс получения сухих экстрактов проводится без стадии сгущения вытяжки, включает 3 стадии;

- получение вытяжки;
- очистка вытяжки;
- высушивание жидкой вытяжки.

Высушивание жидкой вытяжки проводят в распылительных или сублимационных (лиофильных) сушилках.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Технологию получения вытяжки из лекарственного растительного сырья проводили по первому способу. При получении сухого экстракта из лекарственного растительного сырья необходимо было выбрать оптимальные условия экстрагирования. Нами разработаны технологии получения сухого экстракта семи компонентов из каждого лекарственного растительного сырья, приведенных выше. Ниже мы приводим в качестве примера технологию получения сухого экстракта из листьев мяты перечной. Были изучены факторы, влияющие на процесс экстракции: из научных литературных данных известно, что БАВ, в частности, флавоноиды высвобождаются максимально 70% этиловым спиртом, а также учитывая, что сопутствующие вещества, усиливающие терапевтическую активность БАВ экстрагируются водой, в качестве экстрагента нами выбраны 70% этиловый спирт и вода очищенная. При изучении степени измельчения сырья были взяты такие, как 2 мм, 3-5 мм, 5-8 мм и 8-11 мм. Для максимального выделения флавоноидов оптимальной степенью измельчения оказалась 5-8 мм. Следующим немаловажным фактором является действие температуры на процесс экстрагирования и оптимальной температурой оказалась 60-70°C. Для очистки вытяжки взяли гексан, так как вытяжка была самой прозрачной, чем при очистки хлороформом или ацетоном.

Технология. В экстрактор помещают 10 кг измельченные до 5-8 мм сырья, добавляют 70% этиловый спирт до образования зеркального слоя и герметически закрыв нагревают до температуры 60-70°C и оставляют на 4 часа для набухания. По истечении указанного времени сливают вытяжку в

количестве равной 10-кратному объему по отношению к сырью. Во второй раз добавляют воду очищенную до образования «зеркала» и оставляют на 4 часа, затем сливают вытяжку. Эту операцию повторяют еще один раз. Полученные вытяжки объединяют. Объединенные вытяжки фильтруют через многослойную ткань. Отфильтрованную и разделенную на части вытяжку упаривают при 40-50°C в вакуум-роторном испарителе. Сгущенную вытяжку высушивают в распылительной сушилке German MCGS при следующих технических параметрах:

- объем испарения до 2000 мл/час;
- расход пробы от 50 до 2000 мл в час;
- температура воздуха на входе – 185°C ± 1°C;
- температура воздуха на выходе – 61,3°C ± 1°C;
- расход воздуха до 70 м³/ч (максимум 330 м³/ч); давление 686 Па;
- диаметр сопла 0,5 мм. Форсунка для внутреннего смешивания, другие размеры форсунок доступны в качестве опции;
- закрытие инжектора – автоматическое;
- диаметр получаемых частиц 10 - 100 мкм;
- время контакта продукта с горячим воздухом 1-1,5 сек;
- интерфейс: английский/китайский;
- управление- ручное/автоматическое;
- шум <60 дБ;
- мощность-3,8 кВт;
- электрическое подключение - 220 В, 50/60 Гц [6, 7].

Технологическая схема получения экстракта сухого из растительного сырья на примере *Folium Menthae Piperitae* L. приведена на рисунке 1.

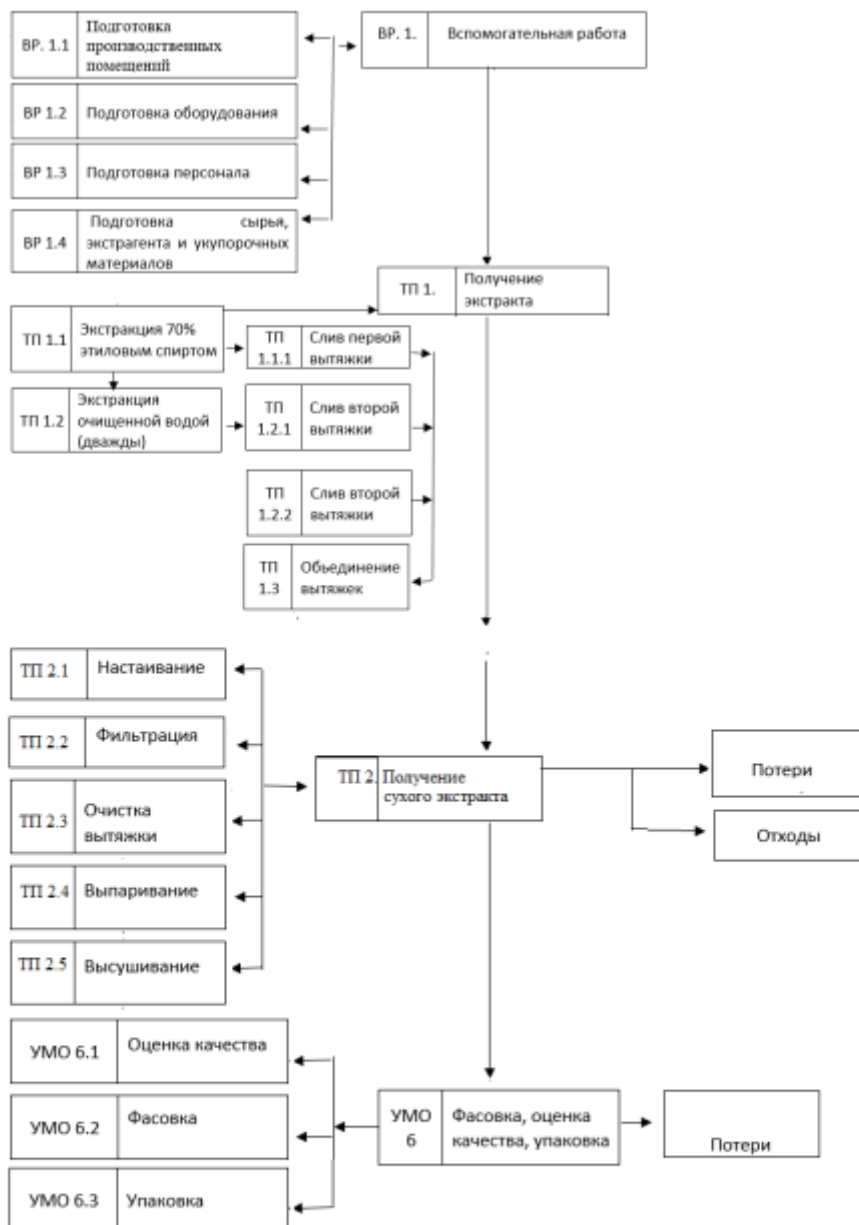


Рис. 1. Технологическая схема получения экстракта сухого из растительного сырья

На основе этой технологической схемы также получали сухие экстракты из вышеуказанных растительных сырьевых источников.

В качестве одного из основных технологических параметров процесса сушки определена температура распылительной сушки на входе из экстрактов ЛРС, которая приведена в таблице 1.

Таблица 1

Температура распылительной сушки на входе из экстрактов ЛРС

№	Название экстракта	Температура распылительной сушки на входе
1	Экстракт травы пустырника – <i>Extractum herbae Leonuri</i>	180°C
2	Экстракт листьев мяты перечной – <i>Extractum Menthae</i>	185°C
3	Экстракт столбиков с рыльцами кукурузы – <i>Extractum Styli cum Stigmatis Zeae</i>	165°C
4	Экстракт плодов боярышника кроваво-красного – <i>Extractum fructus Crataegus</i>	189°C
5	Экстракт плодов шиповника коричневого – <i>Extractum fructus Rosae</i>	172°C
6	Экстракт листьев Melissa – <i>Extractum folium Melissae</i>	190°C
7	Экстракт корневища с корнями валерианы лекарственной – <i>Extractum rhizomatis et radices Valerianae</i>	185°C

Экстракты сухие лекарственного растительного сырья как объекты исследования готовили в условиях лаборатории в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Экстракты» ГФ XI изд, вып.2 и ГФ РФ XIII изд. Показатели качества экстрактов сухих проводили согласно фармакокопейным статьям, определяли:

- описание;
- потерю в массе при высушивании;
- влажность;
- тяжелые металлы.

Определение тяжелых металлов. К 1 г сухого экстракта прибавляли 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигали и прокаливали. Полученный остаток обрабатывали при нагревании 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата. Фильтровали через беззольный фильтр, промывали 5 мл воды и доводили объем фильтрата до 200 мл. 10

мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,01% в препарате) (ГФ XI, вып. 2, С.161.)

Испытание на соли тяжелых металлов. Растворы солей свинца в зависимости от концентрации образуют с растворами сульфида натрия черный осадок или бурое окрашивание раствора. 0,0005 мг (0,5 мкг) свинец иона в 1 мл раствора дают при этой реакции при наблюдении в слое толщиной от 6 до 8 см заметное буроватое окрашивание раствора (предел чувствительности) (ГФ XI, вып.1, с.171-172). В сухих экстрактах содержание тяжелых металлов было не 0,01%.

Определение тяжелых металлов в полученном растворе препаратов 10 мл раствора испытуемого препарата, приготовленного как указано выше, прибавляли 1 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли раствора сульфида натрия, перемешивали и через 1 минут сравнивали с эталоном, состоящим из 1 мл эталонного раствора. К такого же количества реактивов прибавлено к испытуемому раствору и 9 мл воды.

Наблюдение окраски проводят по оси пробирок диаметром около 1,5 см, помещенных на белой поверхности. В сравниваемых растворах допустима лишь слабая опалесценция от серы, выделяющейся из сульфида натрия.

Следующим этапом исследований явилась оценка качества. Полученные сухие экстракты были проанализированы по качественным показателям при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности 67,0% в институте Химии растительных веществ АН РУз [8, 9] результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты изучения качественных показателей полученных сухих экстрактов

№	Наименование сухого экстракта растения	Качественные показатели полученных сухих экстрактов			
		Внешний вид	Потеря в массе при 105°C , %	Плотность, г/см^3	Влажность %
1	Экстракт листьев мяты перечной сухой	Порошок зеленовато-желтого цвета с запахом ментола	3,92	0,59	3,6
2	Экстракт корневища с корнями валерианы сухой	Порошок желто-коричневого цвета с			

		характерным запахом	5,0	0,60	3,8
3	Экстракт плодов шиповника коричневого сухой	Порошок коричневого цвета со слабым характерным запахом	4,9	0,65	4,5
4	Экстракт надземных частей мелиссы лекарственный сухой	Порошок зеленовато-желтого цвета со специфическим запахом	4,28	0,62	4,2
5	Экстракт травы пустырника сердечного сухой	Порошок желтоватого цвета со специфическим запахом	5,1	0,62	3,8
6	Экстракт столбиков с рыльцами кукурузы сухой	Светло желтоватый порошок с характерным запахом	4,5	0,64	4,2
7	Экстракт плодов боярышника кроваво-красного сухой	Порошок коричневого цвета с характерным запахом	4,48	0,66	4,0

Полученные сухие экстракты из лекарственных растений по качественным показателям отвечают требованиям, предъявляемым НД к сухим экстрактам из ЛРС.

ОБСУЖДЕНИЕ. В настоящее время разработано и широко используется значительное количество препаратов противогипертензивного действия синтетического и растительного происхождения. Сравнительный анализ, проведенный нами согласно Государственного реестра за 2021 год показал, что среди зарегистрированных лекарств в РУз препараты противогипертензивного действия составляют всего 3%. Причём, согласно литературных данных, наблюдается рост данного заболевания. Поиск и создание эффективных лекарственных средств противогипертензивного действия является

актуальным. С целью создания таких препаратов подобран состав композиции, состоящей из семи местного растительного сырья: мята перечная, валериана лекарственная, боярышник проваво-красный, Melissa лекарственная, шиповник коричный, пустырник сердечный, столбики с рыльцами кукурузы. Из сырья вышеперечисленных лекарственных растений нами приготовлены жидкие экстракты методом перколяции, но в разных соотношениях между сырьем и экстрагентом (см. таблицу). Затем из полученных жидких экстрактов были приготовлены сухие экстракты в отдельности с помощью распылительной сушки для дальнейшего их качественного анализа. После количественного определения содержащихся в них действующих веществ будут рекомендованы для получения лекарственного бальзама противогипертензивного действия.

ВЫВОДЫ. Исходя из вышеизложенного актуальным решением будет возможность получения препаратов противогипертензивного действия путем рационального сочетания приведенных лекарственных растительных сырья в установленных соотношениях компонентов с последующим исследованием их фармако-токсикологических свойств.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Фомина И.Г. Атериальная гипертензия: клиника, диагностика, лечение. Справочник / И.Г.Фомина, А.Е. Брагина.-М.: МЦФЕР, 2004. – С. 336.

2. Прокопенко М.В. Увеличение эффективности применения фитопрепарата «Лесной бальзам» в заболеваний пародонта // Новые задачи современной медицины. Матер. междунар.науч.-практ. конф. СПб.: 2014. – С. 61-64.

3. Холматов Х.Х., Ахмедов Ў.А. Фармакогнозия. Учебное пособие. Т1.; 2007. – С. 111-272; 180-182.

4. Государственный реестр Республики Узбекистан № 25.Т. – 2021.

5. Технология ликив промислового виборництва: подруч. для студ.вищ.навч.закл.: в 2-х ч. / В.И. Чуешов, С.В. Гладух, И.В. Сайко та ин.-Х.: НФАУ: Оригинал. 2012. – Ч.И. – С. 704.

6. Сафарова Д.Т., Мадрахимов Ш.Н. Маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида гипертонияда қўлланиладиган йиғма таркибини ўрганиш // Фармацетика журнали. 2021. -№ 2. 86-92 б.

7. Сафарова Д.Т. Разработка технологии получения сухого экстракта из корневища с корнями валерианы лекарственной (*extractum rhizoma yet radice Valerianae*) // Проблеми та перспективи реалізації та впровадження

міждисциплінарних наукових досягнень 3 червня 2022 рік м. Луцьк, Україна. – С. 317-318.

8. Сафарова Д.Т Раззокова Н.Ў. Доривор лимонўт ўсимлигидан пуркаб куриткич ускунаси ёрдамида курук экстракт олиш // “Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар. ИВ халқаро илмий-амалий анжуман мақолалар тўплами Тошкент-2021. 91-92 б.

9. D.T.Safarova, Sh.N. Madrakhimov. Development of technology for obtaining dry extract from raw material's corn (Styli cum stigmatis zea maydis) V international scientific and practical conference // “Abu Ali ibn Sino and innovations in modern pharmaceuticals”. Tashkent city, Republic of Uzbekistan May 21 th, 2022. – P. 52.