

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕСЦИНОВМІСНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВЕН НИЖНИХ КІНЦІВОК

Спиридонов С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Фармакотерапія захворювань венозної системи, як відомо - одна з актуальних проблем сучасної медицини та фармації.

За даними медичної статистики всесвітньої організації охорони здоров'я, на частку хвороб системи кровообігу припадає 55% всіх випадків смерті та 32% інвалідності. За останні 10 років захворюваність хворобами системи кровообігу зросла на більш, ніж на 50%.

За даними проведених численних епідеміологічних досліджень, різні прояви венозних патологій спостерігаються у 55-60% дорослого населення розвинених країн. Венозна недостатність - це серйозне, широко поширене захворювання з прогресивною течією, досить високим рівнем ризику небезпечних ускладнень; представляє не тільки важливу медичну, а й серйозну соціальну проблему.

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в результаті інтенсивного вивчення хронічної венозної недостатності, відсутня єдина теорія етіології та патогенезу, що свідчить про поліетіологічність та складність патогенезу даного захворювання.

Одними з найпоширеніших венозних захворювань є венозні тромбози (тромбофлебіти), серед виникнення яких істотне значення мають такі причини, як гіподинамія, оперативні втручання на органах малого тазу та нижніх кінцівках, вагітність, пологи, варикозна хвороба, виразковий коліт, прийом оральних контрацептивів [3].

В останні роки відзначається тенденція до збільшення тромботичних ускладнень під час вагітності, при пологах і післяпологовому періоді. Варикозний тромбоз у вагітних зустрічається в 4-5 разів частіше, ніж у невагітних, а після пологів в 5-6 разів частіше, ніж до пологів. Частота тромботичних ускладнень у вагітних і породіль, що страждають варикозної хворобою нижніх кінцівок, коливається від 38 до 50,8%, причому в 70-90% випадків варикозна хвороба виникає у жінок при вагітності.

Найбільш широко поширені (90% всіх випадків) первинні варикози. Вони розвиваються внаслідок взаємодії багатьох факторів: спадкових (порушення в сполучної тканини, неповноцінність венозних клапанів, збільшена довжина вен), гормональних, підвищення тиску у венозній системі та багатьох інших.

Варикозні вени являють собою «багодатний ґрунт» для розвитку тромбозу, так як зміни судинної стінки і уповільнення кровотоку служать найважливішими причинами тромбоутворення. При відповідних змінах адгезивно-агрегаційних властивостей формених елементів крові і плазмової ланки гемостазу (чому сприяє венозний застій і турбулентний характер кровотоку) в варикозних венах виникають тромби.

До недавнього часу фармакотерапії хронічної венозної недостатності (ХВН) нижніх кінцівок приділялося незаслужено мало уваги. Звичайно, ні в кого не викликає сумніву, що в разі успішної радикальної операції хворий одужує, повертаючись до звичного способу життя та роботи. На жаль, значної частини пацієнтів з цією патологією з різних причин не можуть бути виконані радикальні хірургічні втручання.

Метою раціональної фармакотерапії є купування симптомів захворювання і запобігання ускладнень. Важливу роль вона відіграє в передопераційної підготовки та успішної післяопераційної реабілітації пацієнтів з важкими формами ХВН.

Тромбофлебіт являє собою запалення вен з утворенням тромбів. В етіології тромбофлебіту значну роль відіграють інфекція, уповільнення струму крові по венах, порушення цілості стінок судини, зниження реактивності організму, зміна складу крові, підвищення її згортання. Тромбофлебіт може розвинути в різних відділах венозної системи, але частіше вражає систему нижньої порожнистої вени: вени нижніх кінцівок, клубові вени. Захворювання частіше спостерігається у жінок. За перебігом розрізняють гострий, підгострий і хронічний тромбофлебіт, за локалізацією - тромбофлебіт глибоких і тромбофлебіт поверхневих вен. Гострий тромбофлебіт глибоких вен характеризується гострим початком захворювання: з'являються сильні болі в кінцівці, значний її набряк, шкіра стає напруженою, блискучою, блідою, іноді ціанотичною. Температура підвищується до 39°C. При пальпації кінцівці по ходу глибоких вен визначається різка болючість, на дотик хвора кінцівка холодніша за здорову.

Пульс на ураженій кінцівці ослаблений або не пальпується. Регіонарні лімфатичні вузли на відповідній стороні збільшені. У тих випадках, коли гострий тромбофлебіт переходить в гнійний, по ходу тромбованої вени можуть розвинути множинні абсцеси і флегмона кінцівці. Захворювання в середньому триває від 3 тижнів до 2,5 місяців, іноді виліковується, частіше переходить в підгостру або хронічну форму. Гострий тромбофлебіт поверхневих вен починається нерізка вираженими болями по ходу поверхневих венозних стволів, підвищенням температури до 37,5°C, рідко до 38°C. Надалі температура стає субфебрильною або нормальною. Уражена кінцівка нерізка набрякла, по ходу поверхневих вен іноді відзначається гіперемія у вигляді смуг.

Особливою течією відрізняється мігруючий тромбофлебіт, при якому уражаються переважно поверхневі вени нижніх і верхніх кінцівок. Захворювання виникає внаслідок зміни біохімічних властивостей крові (за даними Вігдєг) і спостерігається головним чином у чоловіків. Захворювання починається раптово появою по ходу вен окремих хворобливих вузликів. Шкіра над ними стає набряклою, гіперемованою, при пальпації відзначається виражена болісність. Загальний стан хворих задовільний, температура нормальна або в межах 37-37,3°C. Вузлики виникають по ходу поверхневих вен в різних ділянках то однієї, то іншої кінцівці. Захворювання часто рецидивує і триває роками. У період світлих проміжків тромби зникають. При мігруючому тромбофлебіті одночасно спостерігається ураження артерій, тому його відносять до групи облітеруючого

тромбангіту. При гострому тромбофлебіті гнійне розплавлення тромбу може привести до формування гнійника, розвитку флегмони, при попаданні в кров до септикопіємії, при аррозії судини до кровотечі. Одним з небезпечних ускладнень тромбофлебіту є емболія крупних судин, особливо легеневої артерії. При хронічному перебігу в результаті порушення кровообігу розвиваються венозний застій, варикозне розширення вен, з'являються трофічні розлади: лущення, витончення, надлишкова пігментація шкіри, трофічні виразки. При розвитку інфекції виникають лімфаденіт, перифлебіт. Надалі тримаються набряки, іноді розвивається слоновість, шкіра набуває ціанотичний відтінок, після ходьби з'являються втома, болі в кінцівках.

Розпізнавання глибокого тромбофлебіту нерідко становить труднощі. Основні симптоми: поява набрякості, хворобливості по ходу судинного пучка, ослаблення пульсації на периферичних судинах. Нерідко при гострому глибокому тромбофлебіті на шкірі виникає венозна колатеральна мережа.

При поверхневому тромбофлебіті діагноз не представляє труднощів: гіперемія по ходу судин, болючість при пальпації, наявність щільних вузлів або тяжів, при гнійному тромбофлебіті - флюктуація в області розм'якшення. Гострий глибокий тромбофлебіт необхідно диференціювати від тромбоемболії або тромбозу артерій. При емболії артерії явища артеріальної непрохідності наступають відразу, при тромбофлебіті - в результаті супутнього спазму артерій - до кінця першої доби і супроводжуються ціанозом шкірних покривів, чого не спостерігається при артеріальній непрохідності. Хвороба Рейно має деяку схожість з тромбофлебітом, відрізняється від нього симетричністю поразки, циклічністю нападів болів [4].

Важливу роль у лікуванні та профілактиці тромбофлебіту грають лікарські рослини, фармакологічний ефект яких спрямований на зниження агрегації тромбоцитів, в'язкості крові та зміцнення стінки капілярів судин. Необхідно зауважити, що використання даних видів рослин забезпечує істотний синергетичний ефект у комплексному лікуванні даних венозних захворювань у тому разі синтетичними препаратами. На основі даних з багатьох джерел літератури, базуючись на принципах лікування наведених захворювань вен нижніх кінцівок, можна зробити висновок о доцільності включення до складу майбутнього препарату рослинних сполук, які будуть мати венотонізуючу дію (гіркокаштан), знижувати агрегацію тромбоцитів (гіркокаштан, буркун), сприяти підвищенню міцності капілярів (гірко каштан, вербена). Також всі перераховані рослини мають протизапальну активність. Буркун та вербена мають антимікробний ефект [5].

Мета дослідження: Розробка складу та технології фармацевтичної композиції у вигляді таблеток для лікування захворювань вен нижніх кінцівок.

Методи дослідження: Фармакопейні методи дослідження таких фізико-хімічних та технологічних властивостей, як гранулометричний склад, плинність, кут природного відкосу, насипна щільність, міцність на стирання та на роздавлювання, час розпаду [1].

Основні результати: Першочерговим завданням у розробці технологічного процесу є вивчення основних технологічних властивостей компонентів лікарської форми. З вищезгаданої лікарської рослинної сировини (ЛРС) шляхом подрібнення готували порошки, просіювали, змішували їх у відповідній пропорції та вивчали технологічні параметри отриманої суміші. Суміш мала неприйнятні технологічні властивості, низьку сипкість з переривчастим характером течії, що підтверджує завеликий кут природного відкосу. Причина тому є також великий показник вологості.

Низькі неприйнятні властивості суміші порошоків (низька плинність, високі показники кута природного укосу і вологості, можливість розшарування) вимагали їх корекції, що було запропоновано нами зробити за допомогою вологої грануляції [2].

У зв'язку з цим нам необхідно було провести підбір необхідних допоміжних речовин, які забезпечуватимуть такі важливі технологічні показники, як міцність, пластичність та розпад таблеток.

Першим етапом у виборі допоміжних речовин з'явився вибір зволожувача. З цією метою ми зволожували суміш порошоків різними зволожувачами, такими, як розчин крохмалю картопляного (5 та 10%), та розчин пласдону (5 та 10%), отримували грануляційну масу, виробляли таблеткування і досліджували технологічні характеристики отриманих таблеток.

Було встановлено, що з підвищенням концентрації зволожувачів, які були використані, спостерігається підвищення міцності таблеток. Але найбільша міцність спостерігалась у таблеток з розчином пласдону 10%. Саме на цьому зволожувачі ми зупинили свій вибір та використали його надалі. Також було помічено, що гранулянт володів приємними технологічними властивостями (добра плинність, низький кут природного відкосу), але таблетки, отримані з нього, мали не тільки низьку стиранність, но також і низьку міцність на роздавлювання.

Скорегувати ці показники ми вирішили додаванням таких зв'язуючих допоміжних речовин, як таблетоза та манніт. На підставі проведених досліджень було встановлено, що додавання манніта та таблетози призводить до підвищення такого показника, як міцність таблеток на стиранність. Причому цей показник зростає з підвищенням концентрації цих компонентів. Але таблетоза вже від концентрації 1% забезпечувала необхідну міцність на стиранність. Водночас з показником стиранності ми визначали показник міцності таблеток до роздавлювання. Використали тіж самі речовини. З даних дослідження ми побачили, що найбільший показник міцності на роздавлювання спостерігався при додаванні таблетози від концентрації 0,8 %. Тому саме вона (в концентрації 1%) була нами запропонована у якості зв'язувальної речовини.

Нами запропонований наступний опис стадій технологічного процесу:

Першою стадією є подрібнення початкової сировини, а саме порошоків насіння гіркокаштана, трави вербени та трави буркуна. Її проводили на молотковому млині. Кількість обертів млина була від 5 до 6 тисяч обертів за хвилину. При цьому ми досягали розміру часток 0,25 та дещо менше 0,5 мм.

Далі ми просіювали сировину. Для цього ми вирішили користуватися ситом з вібропристроєм. Сировину, яка нами просіювалась, ми також потім подрібнювали.

Наступним чином ми готували розчин зволожувача. Для цього ми відважували необхідну кількість пласдону, необхідну кількість води дистильованої, та змішували при постійному перемішуванні до повного розчинення пласдону.

На наступній стадії ми змішували порошки подрібненої сировини з відповідної стадії з розчином пласдону. Змішували до отримання необхідної для гранулювання консистенції. Далі отриману масу ми відправляли на гранулювання, яке здійснювали за допомогою металевого сита. Воно мало розмір отворів 2,0 мм. На виробництві ми рекомендуємо застосовувати горизонтальні типи грануляторів (наприклад, фірми «Фарматест»).

Далі отриманий гранулят піддавали висушуванню, для чого використали сушильну шафу з температурою була близько 100°C. Термін сушіння був не менш, ніж 120 хв., що забезпечує сушіння та стерилізацію грануляту. Це є важливою умовою, так як використовується рослинна сировина, яка має високу початкову мікробну та грибкову контамінацію. Сухі гранули, які були отримані після сушіння, злипалися. Тому необхідно було провести стадію фракціонування, яку ми здійснювали крізь сито з розміром 2,0 мм.

Наступним кроком було опудрювання грануляту таблетозою. Дану стадію проводили у вертикальному змішувачі до гомогенного стану. Після цього ми отримали таблеткову масу, яка була готова до пресування. Пресували на таблетпресі башмачного типу з 1 пуансоном. Розмір матриці та пуансонів був 10 мм., таблетки плоскоциліндричні.

Наступною стадією є фасовка, а також пакування у блістери та пачки з додаванням вкладиша з повною інформацією щодо препарату.

Висновки: Таким чином в результаті проведених досліджень були отримані таблетки на основі ЛРС для лікування тромбофлебітів нижніх кінцівок, які за показниками якості відповідали вимогам ДФУ, внаслідок чого можна зробити висновок о досягненні мети даної роботи.

Список літератури

1. Государственная фармакопея Украины. Вып. 2: . 1-е изд. – Х.: Рирег, 2004. – 400 с.
2. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова Л.И. Богуславская, П.Д. Пашнев и др. Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Из-во УкрФА, 1999. – С.300-379.
3. Савельев В.С. Флебология. М: «Медицина», 2010. - 660 с. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Состояние микроциркуляции у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей /В.С. Савельев //Ангиология и сосудистая хирургия. 2003. - №3. - С. 60-66.
4. Харкевич Д. А. Венотропные (флеботропные) средства // Экспериментальная и клиническая фармакология /Д.А. Харкевич. 2004. - № 1. - С. 69-77.
5. Modern Phytomedicine: Turning Medicinal Plants into Drugs / Eds. I. Ahmad, F. Aqil, M. Owais. – W.: WILLEY-VCN publish. – 2007. – 386 p.