

УДК 615.014.2:615.32:615.225

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ВЕН НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРНОГО КОНЦЕНТРАТУ ГІРКОКАШТАНУ

Єсіна С.П., Дмитрієвський Д.І., Носаченко М.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Варикозна хвороба вен – одна з прадавніх хвороб людства. Не зважаючи на це, вона і у XXI столітті є однією з невирішених проблем медицини й фармації. За даними МОЗ України, протягом останніх 20-ти років захворюваність на хвороби системи кровообігу виросла майже вдвічі.

Загальні принципи лікування захворювань венозної системи спираються на призначенні етіотропної терапії та усунення факторів, які сприяють їх розвитку, що обумовлює необхідність поєднання у таких препаратах тромболітичної, мембраностабілізуючої, судиннозміцнювальної, протизапальної та антиексудативної дії.

Загальною тенденцією сучасної медицини та фармації є створення лікарських препаратів (ЛП) на основі використання природної сировини, які за ефективністю не поступаються синтетичним, що пов'язано зі значно меншою їх токсичністю, м'якістю дії, широким спектром біологічної активності, можливістю тривалого застосування, що актуально при лікуванні хронічних захворювань.

Одним із найбільш ефективних засобів для фітотерапії захворювань венозної системи є вилучення біологічно активних речовин (БАР) з насіння гірко каштану, які проявляють венотонізуючу та антиексудативну дії, капіляррозміцнюючі, мембранотропні та протизапальні властивості. Одержана з даної сировини активна субстанція (есцин), яка є сумішшю тритерпенових сапонінів, або екстракти, що містять дану речовину у комбінації з іншими біологічно активними та супутніми речовинами даної рослинної сировини, слугують активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) значної низки ЛП венотонізуючої дії. За кордоном на основі екстрактів насіння гірко каштану та есцину виробляється більше 30 ЛП даного спрямування дії. Деякі з них експортуються в Україну. Арсенал ЛП вітчизняних виробників малочисельний, більшість з них знаходяться на різних стадіях дослідження, що висуває проблему їх впровадження у число найбільш актуальних [1].

Метою даної роботи є обґрунтування складу і розробка технології мазі для лікування варикозної хвороби вен на основі полімерного концентрату насіння гіркокаштану (НГК).

Додатковим підґрунтям для проведення даної розробки став факт встановлення розчинності есцину у поліетиленоксиді 400 (ПЕО 400).

Матеріали та методи. Як АФІ створеної мазі було використано полімерний концентрат насіння гіркокаштану, отриманий методом диспергування порошку насіння гіркокаштану (зі ступенем подрібнення 0,1-0,3 мм) з ПЕО 400 у співвідношенні 1 : 10 [3]. На рис. 1 представлена технологічна схема отримання полімерного концентрату насіння гіркокаштану у співвідношенні 1 : 10. Позиції даного процесу, які контролюються: ступінь подрібнення порошку НГК (0,1-0,3

мм), температура (55-60°C) та час диспергування (20 ± 2 хв.). Отриманий полімерний концентрат НГК представляє собою густувату рідину жовтого кольору, у якій при стоянні утворюється осад нерозчинних у ПЕО 400 речовин (і який рівномірно розподіляється при перемішуванні). Вміст есцину у концентрації знаходиться у межах 13,0-13,6%. Як допоміжні речовини (ДР) у складі мазі використано поліетиленоксид 1500, олія рицинова та комбінація метилового і пропілового ефірів параоксибензойної кислоти (ніпагін + ніпазол) – антимікробний консервант.

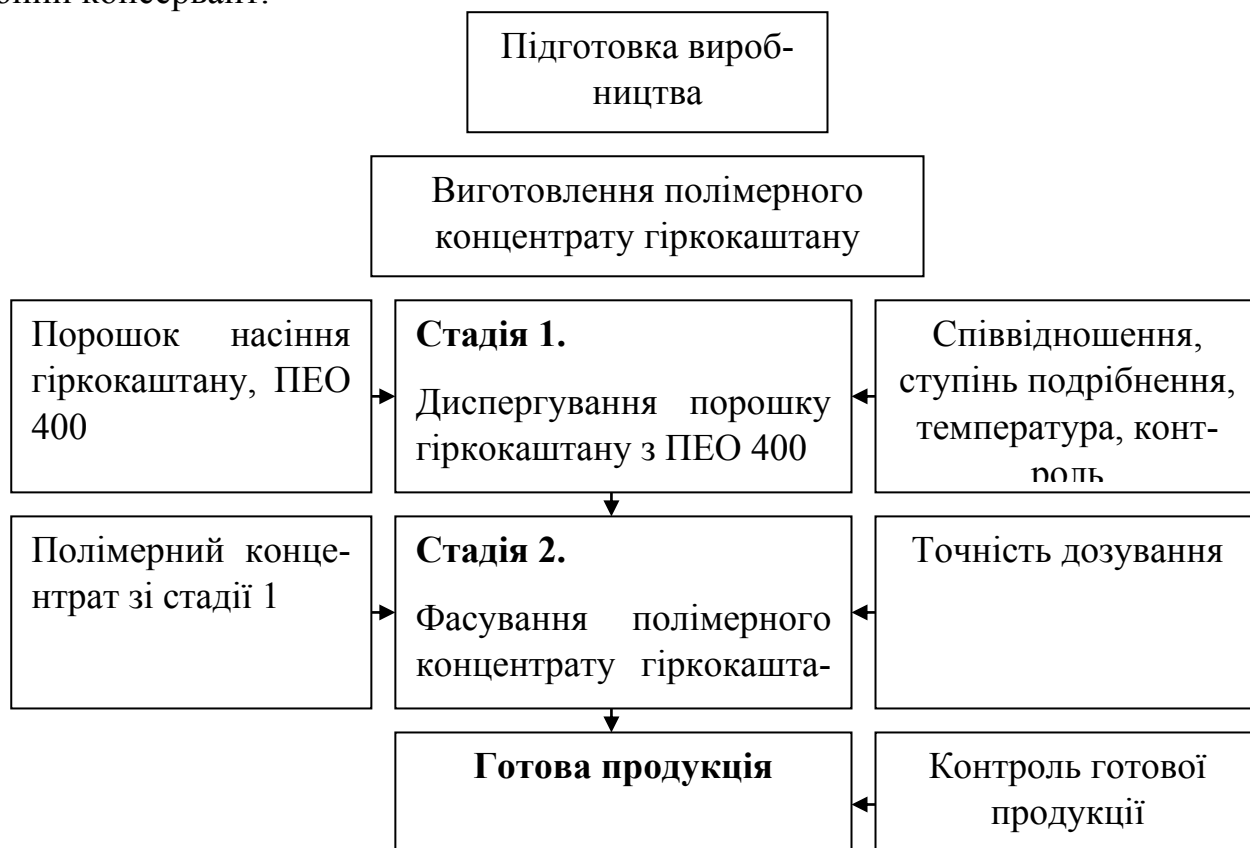


Рис. 1. Технологічна схема виробництва полімерного концентрату насіння гіркокаштану

У процесі дослідження були використані загальноприйняті фізико-хімічні, фармако-технологічні та мікробіологічні методи дослідження м'яких лікарських форм, що наведені у ДФУ 2,0.

Основні результати. Першим кроком в розробленні складу мазі стало обґрунтування концентрації АФІ – полімерного концентрату НГК та мазевої основи. Концентрацію АФІ (полімерного концентрату НГК) було визначено з врахуванням у його складі есцину (13,0-13,6%) таким чином, щоб його концентрація у мазі досягала 10%. Таку кількість есцину містить 75,0 полімерного концентрату НГК.

При обґрунтуванні складу основи, а вона могла бути тільки поліетиленоксидною, тобто сплавом полімерного концентрату, що містить 90% ПЕО 400 з ПЕО 1500 (або з ПЕО 4000). Співвідношення полімерний концентрат : ПЕО 1500 було обґрунтовано в результаті дослідження структурно-механічних (реологічних) властивостей дослідних зразків мазі, що містили 75,0 полімерного

концентрату НГК та різні концентрації ПЕО 1500 (рис. 2). Аналіз отриманих даних показав, що реограми плинину досліджуваних зразків повністю уміщуються у діапазон реологічного оптимуму консистенції гідрофільних мазей при вмісті у їх складу від 15,5 до 32,0% ПЕО 1500. Дана обставина – широкий діапазон використання одного із компонентів основи давала можливість для подальшого удосконалення складу створюваної мазі, що було здійснено у наступних дослідженнях.

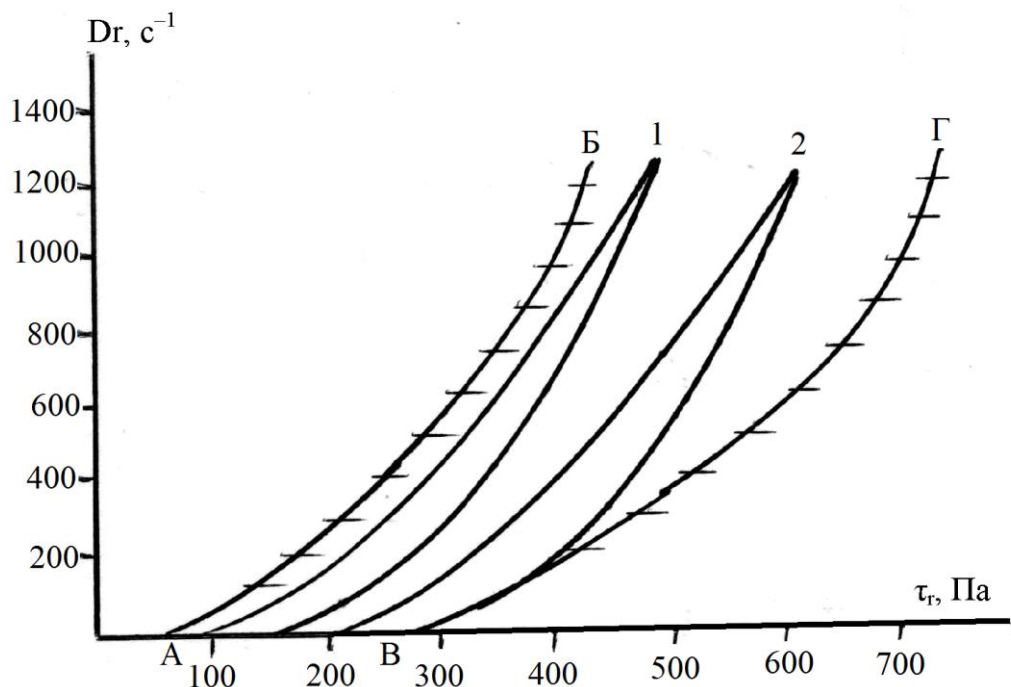


Рис. 2. Реограми плинину сплавів полімерного концентрату НГК з ПЕО 1500: 1 – концентрація ПЕО 1500 15,5%, 2 – концентрація ПЕО 1500 32,0%; АБ, ВГ – межі реологічного оптимуму

Як свідчать чисельні дослідження [2, 5], недоліком поліетиленоксидної основи та ЛП, що її містять (за виключенням ЛП для лікування інфікованих ран), являється їх гіперосмотична активність, яка у багатьох випадках є небажаною. Для їх корекції, при створенні нових ЛП до їх складу включають речовини, що їх знижують. У даному дослідженні для корекції (зниження) гіперосмотичної активності створеної мазі до її складу обґрунтовано (рис. 3) включення 5% олії рицинової, яка добре змішується з поліетиленоксидною основою.

І нарешті, на заключному етапі розробки складу мазі, за допомогою мікробіологічних досліджень [4], результати яких представлені у таблиці, до складу мазі обґрунтовано введення антимікробного консерванту – комбінації метилового і пропілового ефірів параоксибензойної кислоти (ніпагін + ніпазол) у концентрації 0,2% (співвідношення 3 : 1).

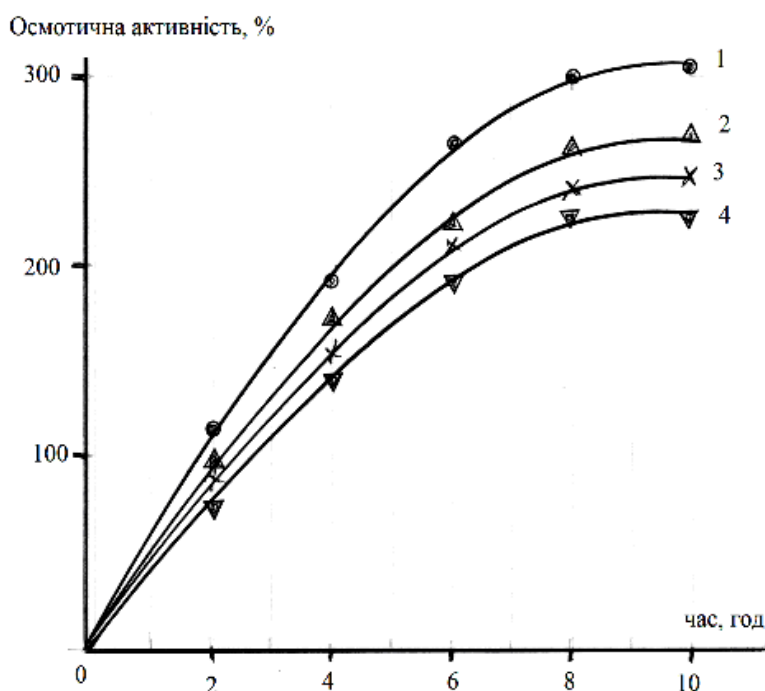


Рис. 3. Вплив концентрації рицинової олії на осмотичну активність досліджуваної мазі при 34°C: 1 – зразок мазі без олії; 2 – зразок містить 2,5% олії; 3 – зразок містить 5% олії; 4 – зразок містить 7,5% олії

Таблиця

Результати дослідження ефективності антимікробних консервантів, введених до складу мазі

Час інкубації	Число КУО/мл (lg зниження числа живих клітин)			
	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans	A. brasiliensis
1	2	3	4	5
Зразок мазі 1 (консервант – сорбінова кислота 0,2%)				
Первинний посів	4×10^6	$8,6 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$ (6,2)
2 доби	$6,8 \times 10^5$	$5,4 \times 10^5$	$8,2 \times 10^5$	$2,2 \times 10^5$ (5,34)
7 діб	$5,4 \times 10^2$	$3,2 \times 10^3$	$4,8 \times 10^4$	$6,0 \times 10^4$ (4,77)
14 діб	нв	$1,2 \times 10^2$	$4,6 \times 10^2$	$8,4 \times 10^2$ (2,9)
28 діб	нв	нв	нв	нв
Зразок мазі 2 (консервант – бензойна кислота 0,2%)				
Первинний посів	$4,0 \times 10^6$	$8,6 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$ (6,2)
2 доби	$5,6 \times 10^4$	$5,4 \times 10^5$	$6,2 \times 10^4$	$8,4 \times 10^5$ (6,0)
7 діб	$8,2 \times 10^2$	$3,6 \times 10^4$	$4,6 \times 10^3$	$2,2 \times 10^5$ (5,34)
14 діб	нв	$7,4 \times 10^3$	$1,2 \times 10^2$	$6,2 \times 10^4$ (4,78)
28 діб	нв	нв	нв	$3,4 \times 10^3$ (3,65)
Зразок мазі 3 (консервант – ніпагін + ніпазол (3 : 1) 0,2%)				
Первинний посів	$4,0 \times 10^6$	$8,6 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$ (6,2)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
2 доби	$6,0 \times 10^4$	$2,2 \times 10^5$	$5,6 \times 10^5$	$2,2 \times 10^5$ (5,34)
7 діб	$8,4 \times 10^2$	$3,6 \times 10^2$	нв	$4,5 \times 10^3$ (3,65)
14 діб	нв	нв	нв	нв
28 діб	нв	нв	нв	нв
Зразок мазі 4 (без консерванта)				
Первинний посів	$4,0 \times 10^6$	$8,6 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$ (6,2)
2 доби	$2,3 \times 10^5$	$1,3 \times 10^6$	$8,0 \times 10^5$	$4,6 \times 10^5$ (5,64)
7 діб	$6,0 \times 10^4$	$4,6 \times 10^4$	$2,2 \times 10^5$	$7,0 \times 10^4$ (4,82)
14 діб	$4,5 \times 10^3$	$1,2 \times 10^3$	$3,2 \times 10^4$	$8,2 \times 10^3$ (3,85)
28 діб	нв	$4,0 \times 10^2$	$4,7 \times 10^3$	$6,5 \times 10^2$ (2,74)

Примітка: нв – мікроорганізмів не виявлено.

Таким чином, остаточний склад запропонованої мазі представлений наступними інгредієнтами (г):

Полімерного концентрату НГК	75,00
Поліетиленоксиду 1500	19,80
Олії рицинової	5,00
Метилпарагідроксибензоату	0,15
Пропілпарагідроксибензоату	0,05
	100,00

Фізико-хімічні, фармако-технологічні та споживчі властивості мазей, як і інших ЛП, в значній мірі залежать від умов їх виготовлення. Тому технологія їх виробництва повинна бути всебічно обґрунтована. До основних стадій та операцій, які детально обґрунтовані при розробці технології виробництва мазі, віднесено: спосіб введення полімерного концентрату НГК, рицинової олії та консервантів, температурний режим ведення технологічного процесу, швидкість та термін гомогенізації отриманої мазі та режим і спосіб її фасування.

Сполучення полімерного концентрату НГК, який має рідку консистенцію з ПЕО 1500 (твердої консистенції) було реалізовано шляхом їх сплавлення при 60-65°C, а консерванти розчинялись у теплому сплаві в процесі наступної гомогенізації мазі з добавленою олією рицини.

Критичні параметри та операції, що контролюються в процесі виготовлення запропонованої мазі враховано при складанні технологічної схеми її виробництва та технологічного регламенту.

Висновки:

1. З урахуванням розчинності тритерпенових сапонінів (есцину) в поліетиленоксиді 400 розроблено технологію отримання полімерного концентрату насіння гіркокаштану у співвідношенні 1 : 10. Концентрація есцину у даному концентраті знаходиться у межах 13,0-13,6%.

2. На підставі комплексу фізико-хімічних, фармако-технологічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад мазі для лікування варикозної хвороби вен та розроблено технологію її виготовлення.
3. Визначено коло завдань на перспективу для завершення фармацевтичної розробки запропонованої мазі.

Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів. – Київ, 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
2. Лечение ран на ранних стадиях раневого процесса (общее представление о дифференцированном лечении ран) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstrana.com/articles/2519/>.
3. Носаченко М.П., Дмитрієвський Д.І. Перспективи створення і застосування нових венотонізуючих препаратів на основі нативної сировини. Міждисциплінарний підхід в рішенні естетичних проблем в практиці косметології: матер. міжнар. наук.-практ. конф. (13 березня 2019 р., м. Харків). За ред. проф. О.Г. Башури та проф. О.С. Шпичака. – Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 117-119.
4. Попова Т.В., Кухтенко Г.П., Гладух Є.В. Аналіз консервантів, що застосовуються в технології виробництва м'яких лікарських засобів. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-29 вересня 2018 р.). – Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 122-124.
5. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид. – К.: Моріон, 2016. – 1952 с.