

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Кукла Л. А., Спиридонова Н. В., Шитєєва Т. О., Спиридонов С. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проблема уронефрології є однією з найважливіших в системі охорони здоров'я. Нада-ний час триває розробка і починається практичне застосування системи медичних стандартів, які дозволяють уніфікувати принципи діагностики та лікування захворювань в різних медич-них установах усіх регіонів країни. Тенденції демографічного розвитку, а саме процес старіння населення, що триває, і падіння народжуваності, призводять до збільшення питомої ваги осіб похилого та старечого віку, що проявляється у збільшенні як первинної захворюваності, так і загальної поширеності онкоурологічних захворювань, доброякісної гіперплазії передміхуро-вої залози, сечокам'яної хвороби і неспецифічних запальних захворювань нирок і верхніх се-човивідних шляхів.

Відзначається щорічний приріст осіб із захворюваннями сечостатевої системи на 1,2%. У 2008 році хворобами сечостатевої системи вперше захворіли 4 905 472 особи (3 365,7 на 100 тис. населення), в той час як у 2017 році захворіло 5 469 545 громадян (3 777,5 на 100 тис. населення). За даними НДІ урології, отриманим при щорічному анкетуванні головних фахів-ців-урологів регіонів і областей, в 2008-2017 рр. серед урологічних захворювань відзначено переважання циститів, пієлонефритів, сечокам'яної хвороби та онкоурологічних захворювань.

Серед усіх хвороб сечостатевої системи можна виділити групу захворювань, найбільш значущих в медико-демографічному відношенні: сечокам'яна хвороба, онкоурологічні захво-рювання, хронічна ниркова недостатність, захворювання передміхурової залози, хронічний пієлонефрит, інші запальні захворювання як інфекційного, так і неінфекційного походження, відносно яких буде нами створюватися препарат.

Дані нозологічні одиниці становлять основну частку уронефрологічних захворювань, їх прогресування супроводжується значним числом різних ускладнень і вимагає серйозного спеціалізованого лікування у фахівців-урологів з використанням препаратів на основі лікарсь-ких субстанцій різних терапевтичних груп та походження [1].

Хвороби органів сечостатевої системи займають в структурі первинної інвалідності до 4% при показниках повної реабілітації інвалідів цієї групи 1,2-2%, що в 2,5-3 рази нижче, ніж при більшості інших захворювань. Таким чином, урологічні захворювання є однією з причин зниження якості життя, інвалідизації та передчасної смертності, створюють цілий ряд проблем соціального та економічного характеру.

На жаль, нефрологічні захворювання дуже поширюються серед людей молодшого віку. Та ця тенденція збільшується. У жінок молодого віку частота цієї патології в 6 рази вище, ніж у чоловіків. Нефрологічні захворювання створюють також серйозну загрозу під час вагітності та пологів для матері та плоду. Таким чином, з огляду на вищевикладене, ми мусимо затвер-дити, що створення препаратів для профілактики та лікування нефрологічних захворювань є актуальним завданням.

Серед дорослих у віці 20-50 років інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) близько 50 разів частіше зустрічаються у жінок. У жінок в цій віковій групі більшість ІСШ становлять цистит або пієлонефрит. У чоловіків того ж віку більшість ІСШ - це уретрит або простатит. Частота народження ІСШ збільшується у хворих > 50 років, проте співвідношення хворих жінок / чо-ловіків зменшується внаслідок підвищення частоти збільшення простати і інструментальних процедур у чоловіків [2].

Бактеріальні інфекції сечовивідних шляхів можуть зачіпати уретру, передміхурову за-лозу, сечовий міхур та нирки. Симптоми можуть бути відсутніми або включати полакіурію,

імперативні позиви до сечовипускання, дизурію, біль в нижніх відділах живота та поперекової області. При запаленні нирок можуть спостерігатися системні симптоми і навіть сепсис. Діагностика ґрунтується на аналізі або посіві сечі. Лікування складається з призначення антибіотиків та видалення будь-яких катетерів сечових шляхів та обструкцій.

Патофізіологія.

Сечові шляхи на всьому протязі від нирок до зовнішнього отвору сечовипускального каналу в нормі стерильні та стійкі до бактеріальної колонізації, незважаючи на часту контамінацію бактеріями кишкової флори. Основним захистом від інфекції сечовивідних шляхів є повне спорожнення сечового міхура під час сечовипускання. Інші механізми, за рахунок яких підтримується стерильність сечових шляхів, включають кислу реакцію сечі, функціонування везикоуретрального клапана, а також різні імунологічні та слизові бар'єри.

Близько 95% ІСШ виникають, коли бактерії піднімаються по уретрі в сечовий міхур, а в разі пієлонефриту - по сечоводу в нирку. Решта випадків сечових інфекцій мають гематогенну етіологію. Внаслідок ІСШ можуть виникати системні інфекції, особливо у літніх пацієнтів. Близько 6,5% випадків внутрішньолікарняної бактеріємії пов'язані з ІСШ.

Неускладненими ІСШ зазвичай вважаються цистит або пієлонефрит, які виникають у дорослих жінок в пременопаузі без структурних або функціональних аномалій сечових шляхів, у невагітних і тих, що не мають ніяких істотних супутніх захворювань, які могли б привести до більш важких наслідків.

Крім того, деякі експерти вважають неускладненими ІСШ, навіть якщо вони вражають жінок в постменопаузі або пацієнтів з добре контрольованим діабетом. Серед чоловіків більшість ІСШ виникають у дітей або літніх пацієнтів, що обумовлено анатомічними аномаліями або інструментальними процедурами, та вважаються ускладненими [5].

Найчастіше назначають антимікробні препарати, такі, як уроантисептики, антибіотики. Іноді хірургічне лікування (наприклад, з метою дренивання абсцесів, корекції першопричиною структурних аномалій або усунення обструкції). Всі форми бактеріальних ІСШ з клінічними проявами вимагають антибіотикотерапії. У пацієнтів з вираженою дизурією феназопіридин може сприяти контролю над симптомами захворювання до початку дії антибіотиків (зазвичай протягом 48 годин).

Вибір антибіотика повинен ґрунтуватися на алергічному анамнезі пацієнта та його прихильності до лікування, зразках посіву з локальної резистентністю (якщо відомо), наявності антибіотиків та їх вартості, і думці пацієнта та лікаря з приводу ризику невдалого лікування. Також слід розглядати схильність до індукції антибіотикорезистентності. Після того, як посів сечі готовий, антибіотик слід змінити в залежності від доступних результатів посіву і чутливості до ефективного препарату найбільш вузького спектра дії, спрямованого проти певних патогенів.

Хірургічна корекція зазвичай потрібна при обструктивної уропатії, анатомічних аномаліях та при таких нейропатичних ураженнях сечових шляхів, як компресія спинного мозку. Дренування блокованих сечових шляхів катетером сприяє швидкому контролю над ІСШ. Іноді хірургічного дренивання вимагають коркові абсцеси нирки або паранефральні абсцеси ниркової клітковини. При наявності запалення нижніх сечових шляхів інструментальні маніпуляції при можливості слід відкладати. Санація сечі перед інструментальними дослідженнями та антибактеріальна терапія терміном 3-7 днів після них може запобігти життязагрожуючому уросепсису.

Терапія першої лінії при неускладненому циститі складається з нітрофурантоїну в дозі 100 мг перорально 2 рази в день протягом 5 днів (він протипоказаний при кліренсі креатиніну <60 мл / хв), триметоприму / сульфаметоксазолу (ТМП / СМК) в дозі 160/800 мг перорально 2

рази протягом 3 днів або фосфоміцину в дозі 3 г перорально 1 раз в день. Менш бажані варіанти включають фторхінолони або бета-лактамі антибіотики. Якщо рецидиви циститу виникають протягом тижня або двох, можна застосовувати антибіотики більш широкого спектру (наприклад, фторхінолони) і слід провести бактеріологічне дослідження сечі.

Ускладнений цистит слід лікувати емпірично антибіотиками широкого спектра дії, обраними на основі особливостей збудників та індивідуальної резистентності, потім проводять корекцію на підставі результатів бактеріологічного дослідження. Також слід лікувати аномалії сечових шляхів.

При лікуванні гострого пієлонефриту потрібно застосування антибіотиків. Можливо амбулаторне лікування пероральними антибіотиками, якщо все з наступних критеріїв задоволені:

- Від пацієнтів очікують чіткого виконання інструкції щодо лікування
- Пацієнти імунокомпетентні
- У пацієнтів немає нудоти або блювоти, або ознак дегідратації, або сепсису
- Пацієнти не мають факторів, які передбачають розвиток ускладненої ІСШ.

Ципрофлоксацин в дозі 500 мг перорально 2 рази / день протягом 7 днів та левофлоксацин в дозі 750 мг перорально 1 раз / день протягом 5 днів антибіотиками 1-ої лінії. Препаратами 2-ий лінії зазвичай є триметоприм / сульфаметоксазол (ТМП / СМК) в дозі 160/800 мг перорально 2 рази в день протягом 14 днів. Проте, слід розглядати локальні зразки при тестах на чутливість до антибіотиків, тому що в деяких частинах США > 20% *E. coli* резистентні до сірковмісних препаратів.

Пацієнтів, які не відповідають критеріям для амбулаторного лікування, слід госпіталізувати і призначити парентеральну терапію, обрану на основі результатів тестів на чутливість до антибіотиків. Антибіотиками першої лінії, як правило, є фторхінолони, які виводяться нирками, такі, як ципрофлоксацин і левофлоксацин. Інші варіанти, такі як комбінація ампіциліну та гентаміцину, цефалоспорины вузького спектра (наприклад, цефтріаксон, цефотаксим, цефепім), азтреонам, комбінації бета-лактамів з інгібіторами бета-лактамази (ампіцилін / сульбактам, тикарцилін / клавуланат, піперацилін / тазобактам) та іміпінем / циластатин є, як правило, резервом для хворих з більш важкими формами пієлонефриту (наприклад, з обструкцією, нефролітіазом, резистентною флорою або внутрішньолікарняною інфекцією) або недавніми інструментальними процедурами на сечових шляхах.

Парентеральну терапію проводять до нормалізації температури тіла та появи інших ознак клінічного поліпшення. У більш ніж 80% хворих позитивна динаміка спостерігається протягом 72 год. Після цього можна починати пероральну терапію, і хворий може бути виписаний зі стаціонару для амбулаторного лікування на решту 7-14 днів з курсу лікування. Ускладнені випадки вимагають більш тривалих курсів внутрішньовенних антибіотиків із загальною тривалістю 2-3 тижнів і урологічної корекції анатомічних дефектів.

Для підвищення ефективності медикаментозного лікування є доцільним використання композиції антимікробних засобів з субстанціями рослинного характеру, які володіють антимікробною, протизапальною, сечогінною та репаративною дією.

Тому нами була запропонована фармацевтична композиція у вигляді капсул з такими активними фармацевтичними інгредієнтами, як нітроксолін, сухі екстракти календули лікарської та брусниці звичайної.

Перед початком розробки технології перш за все, нам необхідно було вивчити основні технологічні властивості порошкоподібних інгредієнтів, серед яких особливу увагу нами було приділено таким технологічними показниками, як фракційний склад, сипкість, кут природного укосу, насипна щільність, вологість тощо [6, 7].

При дослідженні фракційного складу ми визначили, що в найбільшій кількості були фракції часток 0,15; 0,2 та 0,25 мм., а в найменшій кількості частки 0,1 та 0,3 мм. Дана суміш швидко піддавалася розшаруванню, що не припустимо.

Всі порошки лікарської сировини мали дуже низькі технологічні властивості, такі, як низька сипкість, високий показник кута природного відкосу.

На основі даних порошоків нами була приготована суміш, яку ми також досліджували на технологічні властивості. Ми побачили, що дана суміш порошоків також володіла негативними технологічними властивостями, (низька сипкість, високий КПВ, висока вологість), виправити які ми запропонували за допомогою метода вологої грануляції.

Для цього ми готували розчини зволожувачів, у якості яких ми запропонували використання натріюкарбоксиметилцелюлози та крохмалю картопляного в концентрації 1, 2 та 3% та вивчали їх вплив на технологічні показники.

Як нами було встановлено, при концентрації зволожувачів 2% були продемонстровані середні, але не найкращі показники сипкості грануляту, які трохи підвищувалися при збільшенні концентрації зволожувачів до 3%.

Також було доведено, що найменшим часом розпадання володіли грануляти, отримані з крохмальним клейстером та НаКМЦ в концентрації 2%. Для подальшої роботи нами був вибраний гранулят з 2% крохмальним клейстером, так як він володів більш високим показником сипкості.

Для покращення сипкості грануляту з 2% крохмальним клейстером ми використали двоокис кремнію (аеросил). Як ми встановили, найкращий показник сипкості спостерігався при його концентрації 0,75%, в якій він увійшов до складу препарату.

Нами був проведений контроль якості за основними технологічними показниками [3] (згідно ДФУ), який показав їх повну відповідність фармакопейним вимогам, що говорить про досягнення мети даної роботи

Список використаних джерел

1. Бузин А.М. Фитопрепараты в лечении циститов / А.М. Бузин // Росс. журн. урол. 2016. №6. С. 68–76
2. Гастроэнтерология и урология: диагностика и лечение: Рукво для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Мазур. - М.: Миклош. - 2008.- 598 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доп. 3. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с
4. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов [та ін.]. 2-е вид., перероб. і доп. Х. : НФаУ : Орігінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
5. Хазан, П.Л. Неосложненная инфекция мочевых путей / П.Л. Хазан, Т.С. Перепанова // Гинекология. 2009. Т. 11, No 5. С. 40-45.
6. Bühler V. Pharmaceutical technology of BASF excipients / V. Bühler / BASF, Germany. 2018. 166 p.
7. Qualification of excipients for use in pharmaceuticals. The International Pharmaceutical Excipients Council. 2008. 366 p.