

О.І. Тихонов, О.О. Ковальова, М.В. Руденко

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ РОЗРОБКИ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТУ "АНТИСЕПТ-АПІ"

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: тверда лікарська форма, ветеринарія, прополіс.**Ключевые слова:** твердая лекарственная форма, ветеринария, прополис.**Key words:** solid medicinal form, veterinary science, propolis.

На підставі проведених фізико-хімічних та технологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад ветеринарного препарату для лікування ендометритів у формі піноутворюючих паличок.

На основе проведенных физико-химических и технологических исследований научно обоснован и экспериментально подтвержден рациональный состав ветеринарного препарата для лечения эндометритов в форме пенообразующих палочек.

On the basis of the conducted physical and chemical and technological researches scientifically grounded. The rational composition of veterinary preparation has been confirmed for treatment of endometritis in the form with foam-forming properties.

Незважаючи на те, що асортимент ветеринарних засобів для лікування захворювань інфекційної етіології з кожним роком розширюється, проблема створення нових препаратів продовжує залишатися досить актуальною. Серед шляхів вирішення цієї проблеми у ветеринарній практиці є застосування ефективних хімічних субстанцій антимікробної дії у комбінації з сировиною природного походження [1].

Для створення ветеринарного препарату нами було вибрано бінарно композицію ципрофлоксацину гідрохлориду з настійкою прополісу у формі твердої піноутворюючої внутрішньоматкової лікарської форми [1, 2, 3].

МЕТОЮ наших ДОСЛІДЖЕНЬ стала розробка складу препарату для ветеринарної медицини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. В якості об'єктів дослідження були використані: сетрифікована субстанція ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрат (Ranbaxy Laboratories, Ltd, Індія) [4] та настійка прополісу 20 %, які були обрані як діючі речовини; а в якості допоміжних речовин – кислота лимонна безводна, натрію гідрокарбонат, крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, магнію карбонат основний, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), етанол 96 %, аеросил, натрій сірчанокислий, тальк медичний, кальцію стеарат, емульгатор № 1, моногліцериди дистильовані та поліетиленоксид 400 (ПЕО 400), якість яких відповідає вимогам нормативної документації.

З метою розробки оптимального складу суміші та прогнозування раціональної технології препарату, за методами Державної фармакопеї України нами були проведені кристаліграфічні дослідження субстанції ципрофлоксацину гідрохлориду (метод світлооптичної мікроскопії, з подальшим візуальним аналізом), фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження порошкоподібних матеріалів і їх сумішей: плинність (метод лійки з вібропристроєм), кут природного укосу, насипна густина, насипний об'єм, пресуємість, вологовміст та вологопоглинання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. За результатами кристаліграфії [5], субстанція ципрофлоксацину гідрохлориду являє собою полідисперсний кристалічний порошок у вигляді подовжених призм і їх уламків. Поверхня часток грубо-шорстка. Середній розмір часток домінуючої фракції ципрофлоксацину гідрохлориду складає 380-440 мкм, форм-

фактор $K = 0,2$, що вказує на їх анізотричність [5].

Аналіз фізико-хімічних та фармако-технологічних характеристик ципрофлоксацину гідрохлориду показав, що субстанція не має плинності (тому відсутнє значення кута природного укосу). Значна різниця в параметрах насипного об'єму та насипної густини після усадки вказує на здатність порошку до грудкування з утворенням досить стійких до руйнування систем, що є небажаним у технологічному процесі. Результати дослідження були опубліковані раніше [5].

Отже, ця субстанція не може бути використана для прямого пресування. Оптимальною технологією отримання паличок з ципрофлоксацином гідрохлоридом є метод вологого гранулювання і метою нашої роботи було обґрунтування вибору допоміжних речовин.

На першому етапі дослідження вивчали вплив допоміжних речовин, таких як лактоза і магнію карбонат основний на механічну міцність. Дані досліджень представлено на рис. 1.

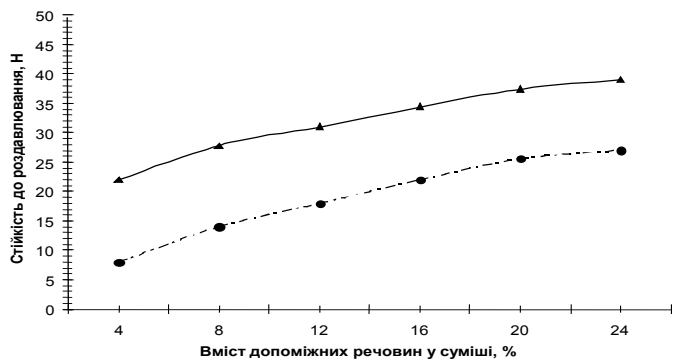


Рис. 1. Залежність стійкості до роздавлювання паличок від природи та кількості допоміжних речовин:

I – лактоза моногідрат;

II – магнію карбонат основний.

З рис. 1 видно, що найбільші показники підвищення механічної міцності дає лактоза у концентрації 19 %, при цьому стійкість до роздавлювання складає $38,0 \pm 2,0$ Н, але цієї міцності недостатньо тому, що при довжині паличок 55 мм вони будуть руйнуватися в процесі фасування. Для підвищення механічної міцності до складу нами була введена МКЦ. Результати досліджень представлено на рис. 2.

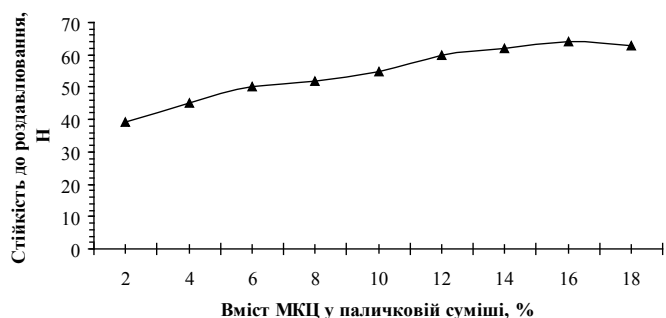


Рис. 2. Залежність стійкості паличок до роздавлювання від кількісного вмісту МКЦ

З рис. 2 видно, що оптимальна кількість МКЦ у паличковій суміші складає 16 %, що повністю задовольняє будь-яке фасування.

З метою надання паличкам піноутворюючих властивостей та забезпечення оптимального часу розпадання паличок, до складу вводили газоутворюючу суміш (лимонна кислота: натрію гідрокарбонат у співвідношенні 1:1,25) та крохмаль картопляний (табл. 1, рис. 3).

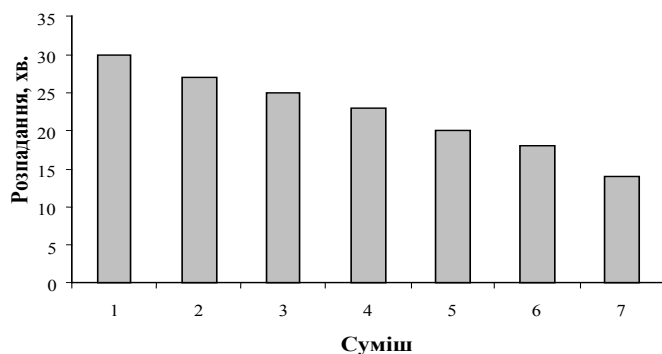


Рис. 3. Залежність часу розпадання паличок від природи та вмісту допоміжних речовин у паличковому грануляті

Як видно з рис. 3, оптимальна кількість газоутворюючої суміші складає 43 %, а кількість крохмалю картопляного 7 %, при цьому час розпадання становить 14 хв.

Паличкова суміш з лимонною кислотою і натрію гідрокарбонатом має тенденцію до відсирювання, а при зіткненні з водою ці компоненти взаємодіють, внаслідок чого руйнується лікарська форма. Тому наступним етапом нашого дослідження було визначення зволожувача, необхідного для проведення стадії вологого гранулювання та

вибір адсорбентів вологи. В якості зволожувача та другої діючої речовини нами була вибрана настойка прополісу 20 %, яку виготовляли на 96 % спирті етиловому. При такій концентрації спирту паличкова маса добре комкується, гранулюється і є технологічною.

Як адсорбенти вологи нами були вибрані аеросил і натрій сірчаноокислий. Результати представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Технологічні властивості паличкового грануляту з різним вмістом аеросилу та натрію сірчаноокислого

Вміст аеросилу: натрію сірчаноокислого в грануляті, %	Вологопоглинання за 2 години, %	Плинність, г/с	Пресуємість, Н
Аеросил 1 Натрій сірчаноокислий 0,1	1,34±0,02	4,32±0,02	53,1±0,4
Аеросил 2 Натрій сірчаноокислий 0,5	1,78±0,01	4,93±0,07	50,9±0,6
Аеросил 3 Натрій сірчаноокислий 1,0	2,21±0,08	5,71±0,04	45,6±0,3
Аеросил 4 Натрій сірчаноокислий 1,5	2,89±0,05	5,96±0,02	32,8±0,3
Аеросил 5 Натрій сірчаноокислий 2,0	3,56±0,07	6,34±0,02	28,7±0,1

Із табл. 2 видно, що навіть при підвищеному вологовмісті гранул з аеросилом і натрієм сірчаноокислим, вони мають достатню плинність. Однак пресуємість гранул знаходиться в обернено пропорційній залежності: від концентрації вологорегляторів у суміші. Тому нами було обрано суміш з вмістом аеросилу 3 % і натрію сірчаноокислого 1 %.

Для одержання піноутворюючої властивості паличок до їх складу був введений емульгатор № 1 в різних співвідношеннях, але стабільність піни була незадовільною. Для підвищення її стабільності використовували моногліцерид дистильований та ПЕО 400 у різних співвідношеннях.

Таким чином, була запропонована піноутворююча система: емульгатор № 1: МГД: ПЕО 400 у співвідношенні 0,5: 0,5: 2.

Для попередження прилипання паличкової маси до пресін-

Таблиця 1

Склад модельних сумішей

Допоміжні речовини	Кількісний вміст, %						
	Сушіш № 1	Сушіш № 2	Сушіш № 3	Сушіш № 4	Сушіш № 5	Сушіш № 6	Сушіш № 7
крохмаль картопляний	1	2	3	4	5	6	7
газоутворююча суміш	10	20	30	40	41	42	43



струментів, яке пов'язане з адгезійною властивістю лимонної кислоти, нами проводився вибір кількості антифрикційних речовин з урахуванням вологи в гранулах. У якості антифрикційних речовин, за результатами експериментальних досліджень, нами була використана бінарна суміш кальцію стеарату та тальку медичного у співвідношенні 1:2.

ВИСНОВКИ

Попередньо вивчені фізико-хімічні властивості, кристалографічні та технологічні характеристики ципрофлоксацину гідрохлориду, дозволили обґрунтувати вибір допоміжних речовин. На основі проведеного комплексу досліджень встановлено оптимальний склад ветеринарного препарату у формі внутрішньоматкових паличок з піноутворюючою властивістю.

Відомості про авторів:

Тихонов О.І., академік Української АН, д. фарм. наук, професор, завідувач кафедри аптечної технології ліків Національного Фармацевтичного університету.

Руденко М.В., здобувач кафедри технології ліків, інженер-технолог Харківської державної біологічної фабрики.

Ковальова О.О., аспірант кафедри аптечної технології ліків Національного Фармацевтичного університету.

Адреса для листування: м. Харків, вул. Блюхера 4, Національний фармацевтичний університет, 8 (0572) 67-91-84, 8 (0572) 67-91-82

ЛІТЕРАТУРА

1. Тихонов О.І., Ковальова О.О. Розробка складу та технології лікарського препарату для ветеринарії у вигляді паличок з настойкою прополісу та ципрофлоксацином // Вісник фармації. – 2007. - №4. – С. 16-19.

2. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Основа, 1998. – 384 с.

3. Luffy M. Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2006. – Vol.7. – P. 22-31

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

5. Тихонов О.І., Ковальова О.О. Вивчення фізико-хімічних та технологічних показників субстанції ципрофлоксацину гідрохлорид // Український вісник психоневрології. – 2008. – № 3 (56), додаток. – С.94-95.