

ВІЙСЬКОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615.454.122

ВИКОРИСТАННЯ ПОХІДНИХ ЦЕЛЮЛОЗИ У РОЗРОБЦІ ГЕЛІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРІЇ

(огляд літератури)

І.В. Саханда, Ж.М. Полова, Л.Л. Давтян, Н.О. Козіко, В.О. Тарасенко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Українська військово-медична академія

Резюме. Проблема розширення номенклатури м'яких лікарських засобів, які використовуються для лікування та профілактики різних захворювань тварин, є важливою для сучасної ветеринарії. У такому випадку особливого значення набуває розробка і перспектива використання високоефективних лікувально-профілактичних препаратів у вигляді гелю з метою впровадження в практику діяльність.

Ключові слова: похідні целюлози, м'які лікарські засоби, ветеринарія, гель, гелеутворювач.

Вступ. Для задоволення потреб населення України у високоякісних тваринницьких продуктах харчування необхідна подальша прискорена інтенсифікація тваринництва, створення умов, що виключають виникнення і поширення різноманітних хвороб сільськогосподарських тварин. За даними Департаменту ветеринарної медицини (2013 рік) захворюваність і падіж тварин відбувається, в основному, від незаразних хвороб, що є наслідком неповноцінного незбалансованого годування і відсутності на фермах необхідних технологічних та ветеринарно-санітарних об'єктів [1, 7]. У 2013 році хвороби органів травлення, дихання, патологія обміну речовин склали серед великої рогатої худоби 87,4 %, дрібної рогатої худоби - 86,9 % від усієї незаразної патології. Істотний негативний вплив на продуктивність і відтворення стада чинять акушерсько-гінекологічні захворювання. За оперативними даними Департаменту ветеринарної медицини, в результаті близько 7 тис. досліджень, мастит зареєстрований у 67 % корів, у 43 % випадків виявлено клінічний мастит і в 57 % - субклінічний. За даними ветеринарного відділу Департаменту сільського господарства Київської області за 2013 рік з 106124 обстежених на мастит корів виявлено хворих тварин 24,22 % з субклінічною і 17,62 % з клінічною формою, перехворіло ендометритом 19,9 % [1].

Питання розробки нових ефективних лікарських засобів у вигляді гелів відображені у роботах російських вчених А.Ю. Тарасевича, І.А. Бочарова, П.А. Волоскова, І.Ф. Заянчковського, В.А. Алікаєва, А.І. Івашура, В.І. Мутовіна, Г.В. Зверєва, Д.А. Банакова, Ю.Ю. Логвінова, А.А. Осетрова, А.Л. Буланкіна,

М.Г. Миролубова, А.Г. Нежданова, В.М. Карташова, дослідження яких були направлені на створення і вдосконалення технології протизапальних, ранозагоювальних та протигрибкових препаратів [2].

Мета роботи. Висвітлення важливих технологічних аспектів створення м'яких лікарських засобів (МЛЗ), зокрема гелів для використання у ветеринарії, а також розробка методологічних підходів удосконалення технології та якості гелів відповідно до сучасних медико-біологічних вимог.

Методи дослідження – загально-наукові методи інформаційного пошуку, узагальнення та аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. Одним з головних напрямків розвитку біофармації є вибір оптимального виду і складу лікарської форми (ЛФ) для гарантування безпечності та високої терапевтичної ефективності. На сьогодні МЛЗ є однією з найпоширеніших ЛФ та мають широке застосування в медичній та косметичній практиці при ушкодженні слизової оболонки, опіках, в лікуванні захворювань шкіри, її придатків тощо [5, 8]. На них припадає близько 10 % від загального обсягу виробництва готових лікарських засобів (ЛЗ). Залежно від складу основа може впливати на активність ЛЗ. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити певні допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори і загусники. МЛЗ, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями, мають бути стерильними. Вони можуть бути класифіковані як: мазі; креми; гелі; пасти; припарки, медичні пластири.

Залежно від їх структури мазі, креми і гелі звичайно виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний, та виявляють тиксотропні властивості. Пасти частіше виявляють дилатантність [11, 13].

Серед МЛЗ вкрай перспективною лікарською формою є гелі, які займають важливе місце в лікуванні ушкоджень слизової оболонки, опіків; мають рН близький до рН шкіри, швидко виготовляються, не закупорюють пори шкіри, швидко і рівномірно розподіляються. Вони легко наносяться і всмоктуються шкірою, не залишають на ній жирного блиску, повніше й рівномірніше вивільнюють лікарські речовини, виявляють охолоджуючий, зволожуючий і пом'якшуючий ефекти, економічно доступні, ефективні та зручні у використанні, мають широкий спектр використання, малі енерговитрати та ін. [3, 4].

В гелі можна вводити гідрофільні лікарські речовини, можна виготовити суспензійні гелі (наприклад, гель з сіркою). В даний час йде активне вивчення властивостей гелевих полімерів (російських - Ареспол, Марс; бельгійських - Ultrez 10; німецьких - Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 2020 і Carbopol 2001) з метою впровадження у фармацевтичну практику м'яких лікарських форм (МЛФ) на основі гелю [5, 8, 15].

Розрізняють:

- Ліпофільні гелі (олеогелі) — лікарські засоби, основа яких звичайно складається із вазелінового масла з поліетиленом або з жирних олій і таких гелеутворювачів, як кремнію діоксин колоїдний, алюмінієве або цинкове мило.
- Гідрофільні гелі (гідрогелі) — лікарські засоби, основа яких складається із води, гліцирину або пропіленгліколю і таких гелеутворювачів як поллоксамери, крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній-алюмінієві силікати [13].

Основні напрямки вдосконалення якості та технології гелів:

- 1. Розширення асортименту гелевих основ та їх вибір залежно від застосування гелю і від віку хворого.
- 2. Підвищення фізичної стійкості суспензійних та емульсійних гелів, що може бути досягнуто додаванням загущувачів, емульгаторів та інших допоміжних речовин.
- 3. Збереження хімічної стабільності шляхом застосування антиоксидантів (бутілоксіанізол, б-токоферол та ін).
- 4. Дотримання мікробіологічної стабільності за допомогою консервантів; (кислота сорбінова 0,2 %, суміш 1:3 ніпагін і ніпазол, спирт бензиловий 0,9 % та ін.).
- 5. Вирішення проблеми упаковки - у зв'язку із сучасними вимогами до рівня мікробної контамінації в нестерильних ЛЗ. Створюються комбіновані (ламіновані) матеріали, поєднуються найкращі властивості алюмінієвої фольги, полімерів, паперу. Створюються упаковки одноразового користування [4, 11].

Процеси вивільнення та всмоктування активних речовин із геля залежить від типу використаного носія, природи та фізико-хімічних властивостей активних та допоміжних речовин, структурно-механічних властивостей, значення рН, а також від ступеня дисперсності та розчинності лікарських речовин в основі. Таким чином, тільки при умові правильно підібраних активних і допоміжних речовин, а також типу основи-носія м'якої лікарської форми можна забезпечити бажаний терапевтичний ефект [14, 16].

Використання допоміжних речовин при виготовленні гелів.

МЛЗ у своєму складі містять, як і багато інших ЛФ, крім біологічно активної речовини – основного носія лікувального ефекту, велику кількість допоміжних речовин, які в комбінації з діючою створюють ефективний і безпечний ЛЗ. Однак у жодній іншій ЛФ роль допоміжних речовин, зокрема основи-носія, не є настільки значною, як у МЛЗ [6, 8].

Основа впливає на стан, відповідну реакцію і перебіг патологічного процесу тієї ділянки шкіри чи слизової оболонки, на яку нанесено ЛЗ. Основа також вступає у складну взаємодію із введеними до її складу лікарськими

речовинами (ЛР). При цьому підвищується або знижується стабільність ЛФ, підвищується або уповільнюється вивільнення і всмоктування діючої речовини, підсилюється або послаблюється її фармакологічна дія. Допоміжні речовини значною мірою впливають на прояв різноманітних побічних ефектів ЛР. При розробленні гелів особливу увагу також необхідно звернути на вибір і обґрунтування ключових допоміжних речовин, які можуть змінювати хімічні, фізико-хімічні, біологічні властивості як діючої речовини, так і готової ЛФ. Відповідно до настанови 42-3.1:2004 такими ключовими допоміжними компонентами у МЛЗ є, зокрема, ПАР, розчинники, комплексоутворювачі, речовини, що підвищують проникність, модифікатори вивільнення тощо [9].

Використання ПАР. Вплив ПАР у МЛЗ виявляється в тому, що вони змінюють проникність шкіри, поліпшують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, а також швидкість розчинення. Краще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних ЛР. При асоціації з ПАР діюча речовина наближається до місця абсорбції, у результаті чого абсорбція збільшується. ПАР змінюють структуру рогового шару, який стає більш проникним [8, 11]. Однак вміст ПАР має бути оптимальний, оскільки поряд з поліпшенням розчинності ЛР і проникності біологічної мембрани, ПАР можуть у своїх міцелах фіксувати ЛР, яка стає важкодоступною для дифузії до місця абсорбції. Цей процес відбувається тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення [13].

Із великої кількості можливих для стабілізації речовин, при фармацевтичній розробці гелів перевагу слід надати тій ПАР, критична концентрація якої найменша, оскільки будь-яка допоміжна речовина в ЛФ є сторонньою.

Використання розчинників. Застосування етанолу, гліцеролу, димексиду (ДМСО), поліетиленоксиду (ПЕО-400), пропіленгліколю (ПГ) передбачає поліпшення дисперсності ЛР в гетерогенних системах. Зазначені гідрофільні неводні розчинники підвищують проникність ЛР через шкіру завдяки збільшенню термодинамічної активності лікарської субстанції в роговому прошарку [5, 15].

Допоміжні речовини, які в ЛФ складають більш 90 % від складу, значно змінюють фармакокінетику ЛЗ. Застосування будь-якої допоміжної речовини в кожному конкретному випадку вимагає проведення спеціальних досліджень по з'ясуванню його впливу на технологічний процес і біодоступність препарату [3].

Створення гелів з використанням активаторів всмоктування є актуальним. Вони виявляють високу осмотичну активність (300–400 %) та підвищують швидкість дифузії ЛР, змінюючи структуру рогового шару

епідермісу за рахунок розчинення ліпідів. Деякі активатори всмоктування (етанол, цетиловий спирт, цетилпальмітат, цетилмеристат, ДМСО, диметилформамід, олія терпентинова, ПЕО, ПГ) підсилюють penetрацію ЛР крізь шкіру та збільшують активність діючої речовини в роговому шарі. Характерна особливість гелів – одночасне виконання кількох функцій допоміжними речовинами. Наприклад, деякі пом'якшувальні і зволожувальні компоненти виконують одночасно функції змочувачів і пенетрантів, а гелеутворювачі і речовини, які підвищують в'язкість основ, відіграють роль стабілізаторів дисперсних систем тощо [8, 15].

Використання регуляторів в'язкості. Основним показником стійкості в'язко-пластичних гелів є в'язкість, тому що даний показник обумовлює як терапевтичну дію, так і їх споживчу якість. В'язкість забезпечується різними речовинами з різним механізмом стабілізуючої дії. В'язкість водної фази підвищується при введенні до складу гідрофільної фази гелеутворювачів: похідних целюлози та альгінової кислоти, аресполу, Ultrez 10, карбополу тощо. Висока в'язкість дисперсійного середовища є чинником, який сповільнює дифузю ЛР до біологічної мембрани, що виявляється уповільненням абсорбції. Оптимальною вважається та в'язкість, яка не призводить до зміни передбачуваної швидкості всмоктування діючої речовини. В'язкість дисперсійного середовища забезпечує також основні структурно-механічні властивості засобу при використанні: видавлювання із туб, нанесення на шкіру або слизову оболонку, рівномірність розподілу, адгезивні властивості [5, 9].

Найбільш розповсюдженою формою лікарських ветеринарних засобів для місцевої дії є гідрогелі, які забезпечують необхідну penetрацію активних речовин при місцевому застосуванні, мають задовільні споживчі властивості. Основним компонентом гелів є гелеутворювачі, які, крім створення колоїдної структури, підвищують стабільність, збільшують термін придатності готових засобів та ін. [7].

Класифікація гелеутворювачів:

- природні полімери: декстран, трагакант, натрію альгінат, пектини, крохмаль, желатин, агар-агар;
- синтетичні полімери: похідні целюлози (натрій-КМЦ, МЦ, ОПМЦ, АФЦ), ПВС, поліетиленові гелі, аеросил, глини (бентоніт, фітостерин), полімери акрилової кислоти (еудисперт, карбомер).

В окремі періоди найбільш відомі науково-дослідницькі роботи проводили і продовжують працювати у даному напрямку українські науковці Г.С. Башура,

Д.І., Дмитрієвський, В.І. Чуєшов, О.І. Тихонов, А.О. Аркуша, Є.В. Гладух, В.В. Гладишев, Л.Л. Давтян, М.О. Ляпунов та ін. [3, 11].

Останнім часом за кордоном широко використовують такі природні

загусники: пектин яблучний і пектин цитрусовий та ксантан; гелі на основі таких гелеутворювачів: «Aristoflex AVC» (співполімер акриламідометилпропансульфонової кислоти і вінілпіролідону) фірми «Clariant Surfactants», «Rapithix A-60» (натрію поліакрилат і гідрогенізований полідецен і тридецент-6) і «Salcare-80» (цетеарет-10 аліловий ефір/акриловий співполімер) фірми «Ciba». Також досліджують гелі на основі гелеутворювачів модифікованої природи: «Structure XL» (гідропропільований крохмаль кукурудзи) та «AMAZE XT» (ксантан аніонної природи) фірми National Starch: головною перевагою цих речовин є їх швидке диспергування у холодній воді та утворення стабільних основ. Природні ж загусники не чинять негативного впливу на шкіру, сумісні з більшістю активних речовин, створюють стабільні основи у кислому та лужному середовищі та ін. Вчені стверджують, що з точки зору технології комплексні акрилові гелеутворювачі «Salcare-80» і «Rapithix A-60» мають переваги перед відомим карбомером (карбополом). Основи з «Salcare-80» і «Rapithix A-60» – миттєво утворюються без додаткового диспергування, що пов'язано з консистенцією цих полімерів (обидві речовини являють собою рідину) [13].

У цьому аспекті актуальним є дослідження властивостей сучасних синтетичних гелеутворювачів, а також більш повного вивчення гелеутворювачів природного походження з метою обґрунтування науково-методичних підходів їх застосування при розробці вітчизняних гелів для застосування у ветеринарії [1; 4].

Целюлоза - полісахарид, що є основною складовою частиною клітинних стінок рослин; найпоширеніший біополімер. Це білий волокнистий матеріал з довжиною волокон до 40-50 мм, нерозчинний у воді й органічних розчинниках, розчинний у водних розчинах комплексних солей деяких полівалентних металів (наприклад, міді, кобальту, кадмію) із амінами.

У фармацевтичній та ветеринарній технології ефіри целюлози використовуються як стабілізатори, пролонгатори, плівкоутворювальні, основотворні допоміжні речовини [8, 9].

Метилцелюлоза (МЦ) – являє собою ефір целюлози, одержаний взаємодією лужної целюлози із хлористим метилом (CH_3Cl). Залежно від кількості введених у молекулу целюлози метильних груп можуть бути отримані різні ефіри, розчинні у воді, лугах або органічних розчинниках. Волокнисті пластівці білого або злегка жовтуватого кольору, без запаху й смаку, слабо гігроскопічні. МЦ розчинна в холодній воді, гарячих гліколях, гліцерині, ДМСО, ДМФА, нерозчинна в гарячій воді (вище $50\text{ }^\circ\text{C}$), більшості органічних розчинників, мінеральних маслах. Розчини МЦ мають нейтральну реакцію (рН 7,0-7,8), стійкі в широких межах рН (3,0-12,0), фізіологічно індиферентні; відрізняються сталістю заданих властивостей і високою

чистотою; мають велику з'єднуючу, диспергуючу, змочувальну й адгезивну здатність, помітно знижують поверхневий натяг води. Із цією властивістю зв'язана висока емульгуюча здатність МЦ. Концентровані розчини псевдопластичні, майже не мають тиксотропних властивостей. При висиханні утворюють прозору, безбарвну високоміцну плівку, стійку до впливу бактерій і цвілі, органічних розчинників, жирів, олій.

У ветеринарії МЦ знаходить широке застосування. Так, 1 % розчин МЦ використовують як пролонгатор при виготовленні препарату «Офтальмогель» (наприклад, лікування тварин (велика і дрібна рогата худоби), хворих офтальмологічними захворюваннями паразитарної етіології) [3].

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (натрій-КМЦ) – являє собою сіль простого ефіру целюлози й гліколевої кислоти, яку одержують взаємодією лужної целюлози з монохлороцтовою кислотою або її натрієвою сіллю. Це білий або сіруватий гігроскопічний порошок без запаху й смаку, у холодній і гарячій воді набухає з подальшим розчиненням, утворюючи розчини різної в'язкості залежно від молекулярної маси й концентрації. Натрій-КМЦ не розчиняється в органічних розчинниках, мінеральних маслах. Застосовується як емульгатор, стабілізатор, загущувач в емульсіях, суспензіях (1-2 %), як формоутворювач у гелях (4-6 %), пролонгатор лікарських речовин в очних краплях та ін'єкційних розчинах (0,5-1 %).

У меншому ступені у ветеринарії та фармацевтичній технології у вигляді простих ефірів целюлози використовуються карбоксиметилцелюлоза, етилметилцелюлоза, етилоксиетилцелюлоза, метилоксипропілцелюлоза, оксипропілцелюлоза й у вигляді складних ефірів - ацетилфталілцелюлоза, оксипропілметилцелюлоза [5, 6].

Карбоксиетилцелюлоза (КМЦ) - ефір целюлози й монохлороцтової кислоти. Це аморфний порошок, який не розчиняється, але набухає у воді. Широко застосовується в якості загущувача, емульгатора, плівкоутворювача.

Етилцелюлоза (етоцел) – одержують взаємодією лужної целюлози з етилхлоридом. Являє собою слабо-жовтуватий порошок або крупинки, розчинний в органічних розчинниках, нерозчинний у воді, мінеральних маслах, насичених вуглеводнях; стійкий у розчинах лугів і розбавлених кислот. Використовується для покриття лікарських препаратів м'яких лікарських форм.

Оксипропілметилцелюлоза (ОПМЦ) – ефір пропіленгліколю й метилцелюлози. Являє собою білу волокнисту порошокоподібну речовину з жовтим відтінком. Набухає у воді з наступним утворенням слизистого прозорого розчину (1:100). У хлороформі, дихлоретані й трихлоретані набухає, а потім розчиняється з утворенням мутних розчинів (1:10). Практично нерозчинна в 95 % етиловому спирті й ефірі. Залежно від в'язкості розчини

ОПМЦ можуть використовуватися як плівкоутворювачі і зв'язуючі у твердих лікарських формах, як стабілізатор - у гелях, лініментах, медичних аерозолях [15].

Оксипропілцелюлоза (клуцел) – одержують взаємодією лужної целюлози з пропіленоксидом. Розчинна в холодній воді й полярних органічних розчинниках, нерозчинна в гарячій воді (вище 40 °С) і неполярних органічних розчинниках. Застосовується при виробництві гелів [5].

Метилоксипропілцелюлоза (метоцил, метолоза, метофас) – одержують взаємодією лужної целюлози з пропіленоксидом. Розчиняється в холодній воді, її сумішах з нижчими спиртами або ацетоном (2:8), етанолі, гарячих гліколях, гліцерині, ДМСО, ДМФА, не розчиняється в гарячій воді (вище 65 °С). Використовують як плівкоутворювач таблетованих препаратів.

Етилметилцелюлоза (едифас) – одержують взаємодією лужної целюлози з метил- і етилхлоридом. Розчиняється в холодній воді, її сумішах з нижчими спиртами й ацетоном, не розчиняється в гарячій воді (вище 60 °С) і в більшості органічних розчинників. Широко застосовується як загущувач і емульгатор у фармацевтичних і косметичних препаратах.

Дослідниками встановлено, що найперспективнішим гелеутворювачем у виробництві гелів для ветеринарії є натрій-карбоксиметилцелюлоза [11].

Автори Пономарьова О.Н. та Масеткін І.П., відзначаючи хорошу переносимість хворими гелей, виготовлених на основі розчинів натрій-карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ), вказують, що, висихаючи, вони утворюють на поверхні шкіри рани щільну плівку, яка болісно стягує тканини, утруднює відтік гною, важко змивається. Так, встановлено, що 5 % розчини Na-КМЦ можна використовувати для приготування гелів «Амідель-гель» та «Аргодерм». Завдяки наявності Na-КМЦ у складі основ спостерігаються їх гарні адсорбційні властивості по відношенню до шкірних секреторних і екскреторних рідин [8].

Експериментальними дослідженнями встановлено, що розчини Na-КМЦ в певному співвідношенні змішуються з різноманітними сполуками, що застосовуються для отримання основ для гелей, утворюючи стійкі в'язкопластичні композиції (О.І. Ряпосова). Цінним якістю Na-КМЦ є те, що вона дає можливість готувати порошкоподібні гелі-концентрати, які представляють собою суміш Na-КМЦ з лікарськими препаратами, особливо нестійкими у водному середовищі, антибіотиками. В якості основ для гелів використовують водні розчини Na-КМЦ у формі вільної кислоти КМЦ, погано розчинної у воді. Na-КМЦ зазвичай отримують взаємодією лужної целюлози і монохлорацетата натрію. Na-КМЦ випускається промисловістю у вигляді декількох похідних різного ступеня етерифікації від 0,3 до 1,2. Ступінь полімеризації може бути від 100 до 200, що відповідає молекулярній вазі від

21.000 до 500.000. Na-КМЦ являє собою білий гігроскопічний майже без запаху і смаку порошок, що складається з дуже тонких частинок, дрібних гранул або тонких волокон, іноді кремуватого відтінку. Він добре розчиняється у холодній і гарячій воді, але не розчиняється в етанолі, ефірі. З водою Na-КМЦ утворює розчини різної в'язкості, що залежить від молекулярної ваги полімеру і його концентрації. В'язкість водних розчинів Na-КМЦ зі збільшенням температури зменшується, але, на відміну від розчинів метилцелюлози, розчини Na-КМЦ не піддаються коагуляції [9].

Велика частина ветеринарних препаратів являє собою комбіновані складні компоненти різної спрямованості дії [1, 2].

Наприклад, ветеринарний гель «Алезан» містить суміш ефірних олій, диметилсульфоксид, гліцерин, поліетиленгліколевий ефір Na-КМЦ, алантоїн, муміє та метилхлорізотіазолінон. Оригінальна комбінація компонентів гелю Алезан відразу після нанесення надає охолоджуючу дію, потім зігріваючу та розслаблюючу. Гель знімає перенапруження і втому м'язів, набряки, запалення, хворобливість, покращує рухливість в суглобах, стимулює кровообіг, має протизапальну і знеболюючу дію [7, 12].

Гель «Лісний антисептик для ветеринарії» застосовується як допоміжний засіб у комплексній терапії гнійно-некротичних уражень копитець великої рогатої худоби, ефективний для профілактики гнійних ускладнень при ранах поверхневого панариція. Виявляє антисептичні, тонізуючі властивості (вміст терпеноїдів хвойних порід дерев), антисептична, в'язуча, підсушувальна, сильна кератопластична, протипаразитарна, анестезуюча і антиоксидантна дії (сосновий дьоготь). Натуральні олії, завдяки здатності утримувати воду, підтримують оптимальний баланс вологості в шкірі і її похідних та є незамінним зволожуючим засобом, активують процеси регенерації, покращують стан уражених ділянок тканин [2, 12].

Багатокомпонентний склад гелю «Малавіт» включає в себе: мінерал малахіт, камедь модрина та кедрову смолу, муміє, кору дуба, березові та соснові бруньки, органічні кислоти (в т.ч. молочну кислоту), активні комплекси срібла і міді, ефірні олії, екстракти лікарських рослин (деревій, безсмертник, шавлія, м'ята перцева, ромашка аптечна, календула, чебрець, аїр болотний, чистотіл, подорожник та ін.), Na-КМЦ, структуровану іонізовану воду, отриману з різних цілющих джерел гірського Алтаю, і безліч інших натуральних, що володіють цілющими властивостями інгредієнтів. Саме високий вміст в «Малавіті» вище перелічених природних біологічно активних речовин зумовлює вельми широкий спектр лікувальної дії цього препарату. Так, наприклад, за рахунок того, що входять до складу засобу камедь модрина та смола кедр, відомі з давніх пір в народній медицині завдяки своїм ранозагоювальній, бактерицидній і протизапальній властивостям. Комплекс

іонів міді та срібла, що міститься в гелі «Малавіт», має антисептичні та бактерицидні властивості, а молочна кислота, що входить до складу цього препарату, сприяє активізації процесу відновлення пошкодженого шкірного покриву і якнайшвидшої регенерації ураженої запаленням епітеліальної тканини, що вистилає слизові оболонки органів дихання і сечостатевого шляху великої рогатої худоби [2, 7]. До складу препарату входить муміє - настільки популярний в народній медицині ще з часів Авіцени лікувальний засіб, відмінно зміцнює імунітет і фізичну силу, ефективно при різних запальних процесах, надає антисептичну дію при будь-яких пошкодженнях шкіри, в т.ч. пов'язаних з укусами отруйних павуків або комах. Муміє віддавна і донині також знаходить широке застосування в лікуванні захворювань суглобів і наслідків переломів (активізує зрощування кісток), лікуванні тромбофлебітів і трофічних виразок. Комплекс екстрактів лікарських рослин, що міститься у ветеринарному гелі має протизапальні, протигрибкові, ранозагоювальні, антивірусні властивості, сприяє зменшенню набряків і розсмоктуванню гематом [1].

Офтальмо-гель – застосовують для лікування тварин (велика і дрібна рогата худоба), хворих офтальмологічними захворюваннями паразитарної етіології (телязіоз великої рогатої худоби; блефарит (чешуйний і виразковий); кон'юнктивіт (гострий катаральний, гнійний, фолікулярний); кератит (поверхневий); кератокон'юнктивіт інфекційної (риккетсиоз) або асоційованої інвазивно-інфекційної (телязіозно-мікробної) етіології); лікування отитів паразитарної етіології у корів (зовнішнє вухо: вушна раковина, зовнішній слуховий канал; середнє вухо); лікування та профілактика міазів великої рогатої худоби [2].

Для вибору оптимальних регуляторів в'язкості проводять реологічні дослідження.

Реологічні дослідження гелів. До основних реологічних (або структурно-механічних) властивостей МЛФ відносяться: пластичність, еластичність, структурна в'язкість, тиксотропність, визначення яких може служити ефективним і об'єктивним контролем їх якості при виробництві та зберіганні. Найбільш важливою реологічною характеристикою, що визначає властивості дисперсної системи, є в'язкість (внутрішнє тертя) [5, 9, 11].

У фармацевтичній практиці найбільш часто використовуються дисперсні системи, які не підкоряються закону Ньютона. Їх в'язкість при заданій температурі і тиску не залишається постійною і залежить від напруги зсуву. У цих системах залежність “напруга зсуву” від “швидкості зрушення” має нелінійний характер. Такі системи називають неньютоновськими або аномальними. При малих швидкостях зсуву їх структура руйнується і повністю відновлюється (у цьому випадку система має найбільшу в'язкість). Зі збільшенням швидкості зсуву руйнування структури починає переважати

над відновленням, і в'язкість зменшується. При великих швидкостях зсуву структура повністю руйнується і система починає текти. Мінімальне значення величини напруги зсуву, необхідне для початку перебігу системи, називається першою межею плинності. При подальшому збільшенні напруги зсуву спостерігається деякий період псевдо пластичної течії (крива плинності має увігнутість), після чого настає справжня пластична течія, яка на реограмі представлена прямою лінією. До систем з пластичним перебігом відноситься більшість МЛЗ [16].

Багато МЛФ і високомолекулярних сполук відносять до тиксотропних систем, реологічні властивості яких визначаються не тільки швидкістю зсуву, але і тривалістю зсуву. В даний час експериментально визначений діапазон основних реологічних характеристик (реологічні оптимуми консистенції і намащуваності) гідрофільних і ліпофільних МЛФ, що визначають їх оптимальну консистенцію зі споживчої точки зору. Для оцінки консистенції будують реограми плинності.

Реологічні властивості істотно впливають на численні показники технологічного процесу (гомогенізацію, вальцювання, транспортування по трубопроводах, фасування), споживчі властивості (видавлюваність із туб, намазуваність, рівномірний розподіл по поверхні, фіксацію на поверхні тощо), а в кінцевому результаті впливають на ефективність МЛЗ [3, 4, 9].

До МЛЗ фармакопейною вимогою є постійність реологічних параметрів у процесі виробництва, зберігання та використання, оскільки вони відображають як терапевтичні, так і споживчі властивості ЛЗ, проте ДФУ не регламентує конкретних вимог до реологічних характеристик [5, 6]. При вивченні реологічних властивостей необхідно враховувати взаємний вплив як складових компонентів, які зумовлюють консистенцію МЛЗ, так і зовнішніх чинників (температура, спосіб і тривалість обробки дисперсної системи, умов і часу зберігання, транспортування і т. д.), що впливають на консистенцію готового продукту.

Висновки

Таким чином, без закладання основ якості МЛЗ, забезпечення якості при його виготовленні є неможливим. Для створення гелів для застосування у ветеринарії необхідно обґрунтовно та методологічно підходити до всіх етапів фармацевтичної розробки, які повинні проводитись за умов урахування нових технологій, результатів біофармацевтичних методів оцінки якості відповідно до сучасних медико-біологічних вимог, а також із зазначенням особливостей проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин через шкіру та слизові оболонки.

Література

1. Александров І.Д. Довідник за технологією приготування лікарських форм (для ветеринарного лікаря і фермера) / Серія «Ветеринарія та тваринництво» / І.Д. Александров, В.М. Субботін. Ростов-на-Дону: «Фенікс», 2001. – 192 с.
2. Амінов С.А. Застосування антибіотиків при ендометриті корів / С.А. Амінов // Ветеринарія. 2001. - № 4. - С. 44 - 45.
3. Башура А.Г. До питання про біодоступність лікарських речовин / А.Г. Башура, А.А. Яремчук та ін. // Фармаком. - 2008. - № 2. С. 29-30.
4. Биофармация / под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Изд-во НфаУ „Золотые страницы”, 2003. – 240 с.
5. Воловик Н. В. Розробка гелевих основ для м'яких лікарських засобів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов // Вісник фармації. – 2001. – № 3 (27). – С.51.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2008. – Доп. 2. – 620с.
7. Жуленко В.Н. Загальна та клінічна ветеринарна рецептура: довідник / під ред. В.Н. Жуленко. - 2-е изд. М.: Колос, 2000. – 551 с.
8. Жогло Ф. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник / Ф. Жогло. – Львів: Афіша, 2002. – 80 с.
9. Малкин А. Я. Реология: концепции, методы, приложения / А. Я. Малкин, А. И. Исаев / [пер. с англ]. – Санкт-Петербург : Профессия, 2007. – 560 с.
10. Настанова 42-3.1:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. – К, 2008. – 15 с.
11. Перцев И. М. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халаева. // Харьков: Издательство НФаУ „Золотые страницы”, 2003. – 288 с.
12. Січкара А.А. Розробка складу та технології лікарського препарату для ветеринарії у вигляді паличок на основі фуразолідону та диоксидину: Автореф. дис. канд. фармац. наук: 15.00.01 / Національна фармацевтична академія України. - Х., 2000. – 19 с.
13. Скорохода В. Й. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. Я. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 62 – 64.
14. Maisch T. Antimicrobial photodynamic therapy: useful in the future / T. Maisch // Lasers In Medical Science. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 83 – 91.
15. Encyclopedia of pharmaceutical technology / Third edition / Edited by J. Swarbic. – New York, london: Informa healthcare, 2007. – 1171 p.
16. Rueckert R.R. Observation on molecular weight determinations on polyacrylamide gel. J. Biol. Chem., - 2009. - 244 p.

Резюме. Проблема расширения номенклатуры мягких лекарственных средств, которые используются для лечения и профилактики различных заболеваний животных, является важной для современной ветеринарии. В таком случае особое значение приобретает разработка и использование высокоэффективных лечебно-профилактических препаратов и внедрение в практику научных достижений.

Ключевые слова: производные целлюлозы, мягкие лекарственные средства, ветеринария, гели, гелеобразователи.

Summary. The problem of expanding the range of soft drugs used for the treatment and prevention of various animal diseases is crucial for the animal. In that case special importance and prospects of development of highly efficient treatment and prevention of drugs and introduction of scientific achievements.

Key words: cellulose derivatives, soft drugs, veterinary and gels.

УДК 658.78:355

ПРОБЛЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ СПЕЦІАЛЬНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ПРИ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

О.П.Шматенко, Н.І.Хомуцька, А.Г.Голуб

Українська військово-медична академія

Резюме. Стаття присвячена проблемам забезпечення медичної служби Збройних сил України сучасними лікарськими препаратами спеціального призначення для використання при надзвичайних ситуаціях мирного часу та в умовах війни.

Ключові слова: лікарські препарати спеціального призначення, надзвичайні ситуації, військово-медична служба, антидоти.

Інтенсивний розвиток соціальної та промислової інфраструктури, зміна географічного середовища на окремих територіях призводять до порушення екологічної рівноваги, послаблення захисних механізмів природи. Спостерігається збільшення щільності розміщення промислових підприємств, що містять значні запаси паливно-мастильних, токсичних і шкідливих речовин, знос технологічного обладнання, зниження ефективності техніки безпеки. Все це сприяє утворенню техногенних зон підвищеного ризику для здоров'я населення, виникненню надзвичайних ситуацій. Проведення АТО ще більш загострило цю проблему.

На території України, як й в будь-якій країні світу, існують можливості загрози виникнення як збройних конфліктів, так й надзвичайних ситуацій природнього та техногенного походження внаслідок значної кількості на території України атомних реакторів і підприємств з виготовлення, зберігання та транспортування токсичних речовин. Мінімізація втрат від катастроф і