

УДК 619:618:615.256

О. П. ФЕДОРКІВ*Тернопільська дослідна станція Інституту ветеринарної медицини НААН*

СУПОЗИТОРІЇ „МЕТОКСИН”: СКЛАД І ТЕХНОЛОГІЯ ВИГОТОВЛЕННЯ

*Для профілактики післяродової патології корів підібрано склад і виготовлено маткові супозиторії „Метоксин” з метилурацилом і сульфадиметоксеном на поліетиленоксидній основі. Проведено дослідження їх проти-мікробної дії на музейних штамах *Staph. aureus* та *E. coli*. На підставі отриманих даних розроблено технологію та складено технологічну схему виробництва супозиторіїв.*

Ключові слова: корови, післяродова патологія, супозиторії, ПЕО, метилурацил, сульфадиметоксин.

Сучасний рівень комплексної терапії акушерських захворювань базується на проведенні цілеспрямованого систематичного застосування лікарських засобів, які безпосередньо впливають на різні ланки патогенезу. Наявні нині методи терапії акушерських та гінекологічних захворювань не завжди ефективні через появу мікроорганізмів, нечутливих до антибіотиків [1, 2, 3].

Хоча доцільність напряду антибіотикотерапії дискутується, місцеве лікування (внутрішньоматкове введення) не втратило свого значення і широко використовується у ветеринарній медицині. Внутрішньоматкове введення сприяє локалізації дії препарату, створює можливість регулювання абсорбції, зниження ступеня і частоти небажаних побічних ефектів [4].

На основі проведеного нами аналізу ринку ветеринарних засобів вітчизняного і зарубіжного виробництва встановлено, що номенклатура внутрішньоматкових лікарських форм складає: болюси – 7 %, шприц-туби – 10 %, суспензії – 12,5 %, аерозолі – 12,5 %, палички – 18 %, таблетки – 35 % (табл. 1).

Таблиця 1

Акушерсько-гінекологічні засоби на ринку ветпрепаратів України

Форма випуску	Виробник Україна	Виробник закордон	Разом	%
Супозиторії	15	9	24	29,6
Рідини	15	9	24	29,6
Таблетки	5	7	12	14,8
Аерозолі	2	1	3	3,8
Суспензії	3	3	6	7,5
Емульсії	2	0	2	2,4
Шприц-туби	2	0	2	2,4
Порошок	5	0	5	6,3
Лініменти	1	0	1	1,2
Кульки	0	1	1	1,2
Кільце	0	1	1	1,2
Всього	50	31	81	100

Розробка внутрішньоматкових засобів, їх впровадження у виробництво передбачає: пошук нових фармакобіологічних активних субстанцій, відповідних

допоміжних речовин із заданими фармакокінетичними властивостями цілеспрямованої дії, вдосконалення технологічних процесів і способів виготовлення, методик стандартизації, пакувального матеріалу [5, 6, 7].

На основі аналізу даних літератури та отриманих результатів досліджень нами розроблено основні вимоги до внутрішньоматкових препаратів:

- препарат не повинен бути шкідливим для організму тварини, змінювати фізичні та хімічні властивості лохій та молозива;
- препарат не повинен знижувати антибактеріальні та бактерицидні властивості слизу;
- застосування препарату в післяотельний період повинно сприяти регенерації слизової матки та відновленню відтворної функції корів;
- препарат повинен володіти осмотичними, сорбційними та протимікробними властивостями;
- показник рН препарату повинен коливатися від 6,8 до 8,0 одиниць;
- зручність і простота введення (форма препарату у вигляді палички або таблетки);
- технологія виготовлення супозиторіїв повинна бути простою, а складові препарату недорогими та доступними;
- технологія виготовлення препарату, його зберігання і утилізація відходів мають бути екологічно безпечними;
- термін придатності препарату не менше 1,5 – 2 роки;
- на ринку ветпрепаратів супозиторії повинні бути конкурентними проти аналогів.

Супозиторна основа повинна відповідати певним умовам: основа повинна бути твердою і пластичною при кімнатній температурі, плавитися чи розчинятися при температурі тіла, сприяти резорбції лікарських речовин слизовими оболонками, бути хімічно і фармакологічно індиферентною. Крім цього, основа повинна легко вивільняти лікарські речовини, не мати подразнюючої дії, бути стійкою до різних факторів зовнішнього середовища – світла, вологи, кисню повітря, мікроорганізмів [8, 9, 10, 11].

Метою роботи є розробка складу та технології виготовлення маткових супозиторіїв „Метоксин” для профілактики післяотельної патології корів.

Матеріали і методи досліджень. Робота виконана в Тернопільській дослідній станції Інституту ветеринарної медицини НААН України.

Для розробки маткових супозиторіїв використали такі речовини: ПЕО-400, ПЕО-1500, метилурацил і сульфадиметоксин. Супозиторії виготовляли методом виливання. Антимікробну дію розробленого варіанту препарату досліджували лунковим методом, використовуючи музейні штами *Staph. aureus* та *E. coli*. Для оцінки антимікробної дії використовували наступні критерії: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів та зони затримки росту діаметром до 10 мм інтерпретували як показник нечутливості культури до даного препарату; зони затримки росту діаметром 11–15 мм – як малу чутливість культури; зони затримки росту діаметром 15–25 мм – показник чутливості культури; зони затримки росту діаметром більше 25 мм – показник високої чутливості.

Результати досліджень. Після проведення порівняльного аналізу різних основ ми зупинилися на гідрофільній поліетиленоксидній основі (ФС 42-1599-87), тому, що вона стабільна при зберіганні, малочутлива до зміни рН середовища, сприяє біодоступності діючих речовин, технологічна, володіє антимікробними властивостями,

що дозволяє не вводити до складу препарату консервант і застосовувати супозиторії як для лікування так і для профілактики акушерських захворювань.

Для профілактики післятельної патології у корів як діючу речовину для маткових супозиторіїв було обрано метилурацил, оскільки він пришвидшує процеси клітинної регенерації, загоснення ран, стимулює клітинні та гуморальні (тканинні) фактори захисту та володіє протизапальною дією. Характерною особливістю метилурацилу є стимуляція еритро- і особливо лейкопоезу, у зв'язку з чим його переважно відносять до групи стимуляторів лейкопоезу.

Однак, відомо, що застосування лише піримідинових препаратів призводить до активного росту бактерій, так як бактеріальні клітини використовують їх для синтезу мікробного білка. І тому до складу нашого препарату ввели другу діючу речовину – сульфадиметоксин. Це є антибактеріальний засіб широкого спектру дії з бактеріостатичним ефектом, належить до сульфаніламідів. Сульфадиметоксин, будучи за хімічною структурою аналогом параамінобензойної кислоти, перешкоджає її засвоєнню і порушує біосинтетичні процеси в клітинах бактерій. Гальмує ріст і розмноження грампозитивних та грамнегативних бактерій, у тому числі анаеробів. Активний у відношенні грампозитивних бактерій: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*); грамнегативних бактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.* Активний у відношенні *Chlamydia trachomatis*.

Після розроблення остаточного варіанту супозиторіїв нами було проведено дослідження їх протимікробної дії, а також порівняльну характеристику з наявними на ринку протиендометритними препаратами (табл. 2).

Таблиця 2

Зони затримки росту тест-культур *Staph. aureus* та *E. Coli* до розробленого варіанту препарату у порівнянні з наявними на ринку внутрішньоматковими свічками, мм

Культури м - мів	Препарати						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Staph. aureus</i>	23,7	24	38	-	14	-	40
<i>E. coli</i>	22	22	36	-	14	14	19

Примітка: 1 – супозиторії Метоксин; 2 – свічки діоксидинові; 3 – свічки фторхінолонові; 4 – поліетиленгліколева основа; 5 – Метродек; 6 – Антисепт; 7 – Metricylin.

Із даних таблиці 2 видно, що розроблений варіант препарату дає значні зони затримки росту мікроорганізмів.

На підставі проведених досліджень діючих та допоміжних речовин нами розроблено технологічну схему виробництва супозиторіїв, яка передбачає певний порядок і режим введення інгредієнтів (рис. 1).

Стадія 1. Зважування ПЕО-400, ПЕО-1500, метилурацилу, сульфадиметоксину.

Метилурацил і сульфадиметоксин зважуємо на тарифних вагах на пергаментному папері. Поліетиленоксид-400 зважуємо в хімічному стакані. Поліетиленоксид-1500 зважуємо на вагах 2-го класу точності у зручному посуді.

Стадія 2. Розплавлення ПЕО-1500.

Розплавлення ПЕО-1500 проводимо на водяній бані у мазетерці УПМ-2, постійно слідкуючи за рівнем води (використовуємо дистильовану воду). Візуально проводимо контроль для відсутності у сплаві механічних домішок.

Контроль у процесі Виготовлення Вихідна сировина, про- виробництва супозиторіїв міжні продукти, матеріали

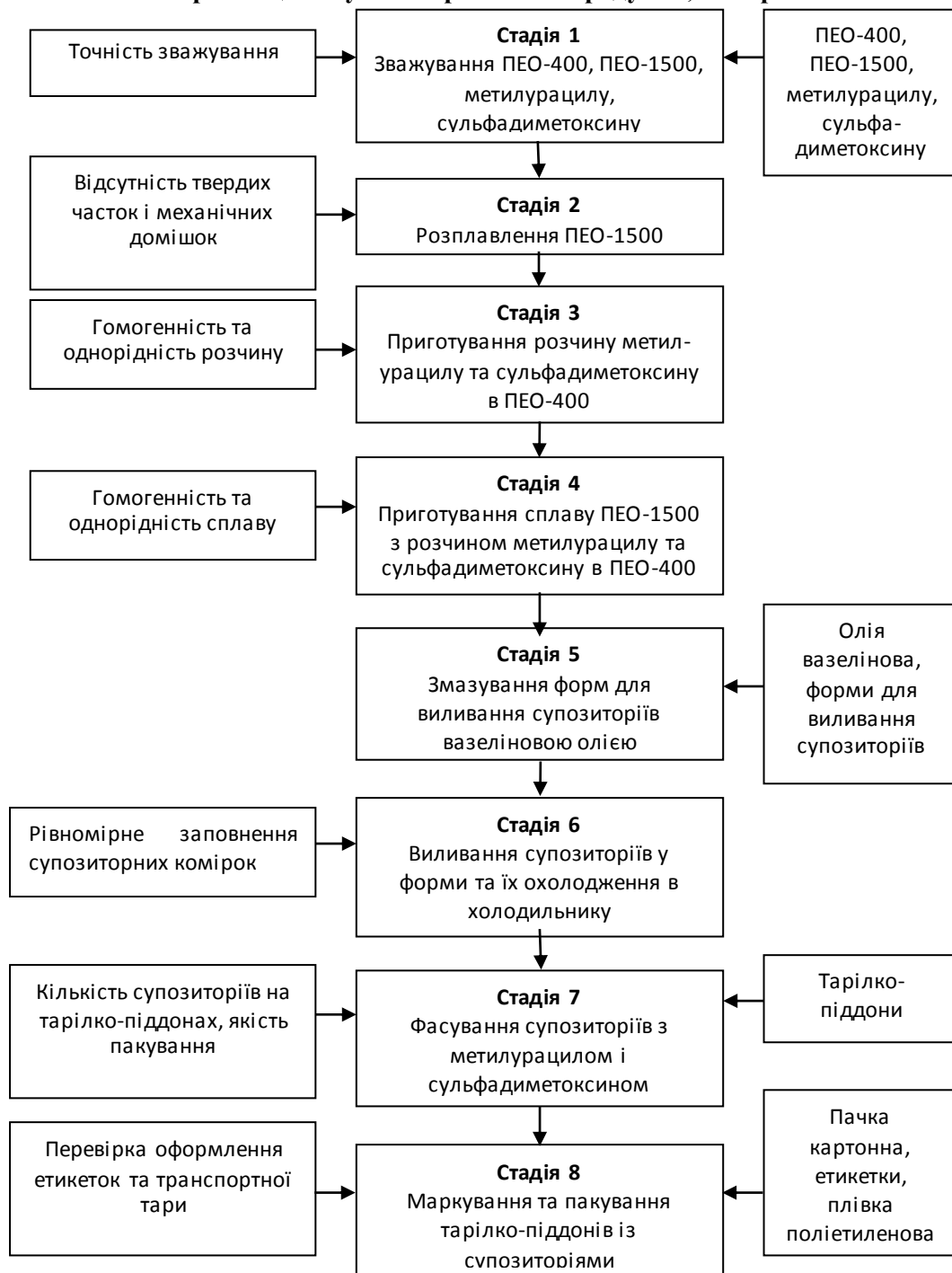


Рис. 1. Технологічна схема виробництва супозиторіїв з метилурацилом та сульфадиметоксином

Стадія 3. Приготування розчину метилурацилу та сульфадиметоксину в ПЕО-400.

У фарфоровій ступці готуємо гомогенну суспензію метилурацилу та сульфадиметоксину в ПЕО-400. Ступку підбираємо з таким розрахунком, щоб вона була більша по об'єму у 8–10 разів від кількості маси, що виготовляється.

Стадія 4. Приготування сплаву ПЕО-1500 з розчином метилурацилу та сульфадиметоксину в ПЕО-400.

До розігрітого ПЕО-1500 без наявності твердих часток додаємо, постійно помішуючи, гомогенну суспензію метилурацилу та сульфадиметоксину в ПЕО-400. Намагаємось отримати однорідний сплав.

Стадія 5. Змазування форм для виливання супозиторіїв вазеліновою олією.

Механічні розбірні форми для виготовлення паличок змазуємо марлевым тампоном, змоченим у вазеліновій олії фармакопейної якості та чистоти.

Стадія 6. Виливання супозиторіїв у форми та їх охолодження в холодильнику.

Для зручності виливання супозиторіїв проводимо з фарфорового стакана, який попередньо нагріваємо. Із мазетерки переливаємо частинами супозиторну масу у фарфоровий стакан, а потім розливаємо в охолоджені форми. Ставимо їх у морозильну камеру холодильника до повного затвердіння супозиторної маси.

Стадія 7. Фасування супозиторіїв з метилурацилом і сульфадиметоксином.

Після затвердіння супозиторії виймають із форми, загортають кожну паличку у пергаментний папір і фасують по 10 штук на тарілко-піддони.

Стадія 8. Маркування та пакування тарілко-піддонів із супозиторіями.

У тарілко-піддони з супозиторіями вкладають етикетку, а також настанову по застосуванню, обтягують поліетиленовою плівкою. Потім їх вкладають у ящики стовпцями (не більше десяти в одному стовпці). Ящики заклеюють липкою стрічкою, вказують кількість, назву підприємства-виробника, товарні знаки та номер серії, номер контролю, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання, дані ТУ, масу бруто, попереджувальний напис „Верх, не кантувати”.

Висновки. Для профілактики післяотельної патології у корів розроблено склад та технологічну схему виробництва супозиторіїв „Метоксин”, які вводяться внутрішньоматково після відходження посліду.

Перспектива подальших досліджень. Полягає у вивченні впливу супозиторіїв „Метоксин” на організм корів та профілактиці ускладнень у післяотельний період.

Список використаної літератури:

1. Гончаров В. П. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний коров / В. П. Гончаров, В. А. Карпов. – М.: Росагропромиздат, 1981. – 189 с.
2. Гончаров В. П. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний коров / В. П. Гончаров, В. А. Карпов. – М.: Росагропромиздат, 1991. – 190 [1] с.
3. Жулінська О. С. Перебіг післяродового періоду у вівцематок та фармакопрофілактика післяродових ускладнень / О. С. Жулінська, М. Ф. Попов// Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – Львів.: ЛНАВМ ім. С. З. Гжицького. – 2007. – Том 9, № 1 (№32). – С. 69–74.

4. Калиновський Г. М. Вибір та обґрунтування концепції створення лікарських препаратів профілактичної і лікувальної дії для введення в порожнину матки при акушерській і гінекологічній патології у корів / Г. М. Калиновський, В. Д. Журавльов, Л. Д. Корейба // Ветеринарна медицина, Міжвідомчий тематичний науковий збірник 78. – Харків. – 2000. – Т.2. – С. 87–89.

5. Півненко Г. П. Аптечна технологія ліків / Г. П. Півненко. – К., 1992. – С. 17–18.

6. Перцев И. М. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И. М. Перцев, А. М. Котенко // Харьков: Изд-во НФаУ, 2003. – С. 288-292.

7. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків. – Харків: Оригінал, 1995. – 600 с.

8. Грецкий В. М., Хоменок В. С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм. – М.: Медицина, 1991.

9. Дымент О. Н., Казанский К. С., Мирошников А. М., Гликоли и другие производные окисей этилена и пропилена. – М., 1976. – 376 с.

10. Перцев І. М., Даценко Б. М., Гунько В. Г. Розробка лікарських препаратів багатоспрямованої дії на гнійно-запальний процес (Обґрунтування складу, виробництво, клінічний досвід застосування) // Фармац журн. – 1991. – № 3.

11. Dhawan S., Varma M., Sinha V.R. High molecular weight poly (ethylene oxide)-based drug delivery systems. Part 1: hydrogels and hydrophilic matrix systems // Pharm. Technol. – 2005. – № 29 (5).

СУППОЗИТОРИИ „МЕТОКСИН”: СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ / Е. П. Федюков

Для профилактики послеродовой патологии коров подобран состав и изготовлено маточные суппозитории "Метоксин" с метилурацилом и сульфадиметоксином на полиетиленоксидной основе. Проведено исследование их противомикробного действия на музейных штаммах Staph. aureus и E. coli. На основании полученных данных разработана технология и составлено технологическую схему производства суппозиторияев.

Ключевые слова: коровы, послеотельная патология, суппозитории, ПЭО, метилурацил, сульфадиметоксин.

SUPPOSITORIES „METOKSYN”: COMPOSITION AND MANUFACTURING TECHNOLOGY / O. P. Fedorkiv

For the prevention of postpartum pathology in cows chosen composition and produced uterine suppository "Metoksyn" with methyluracilum and sulfadimetoksin on polyethylenoxide basis. Conducted a study of their antimicrobial action on the museum strains Staph. aureus and E. coli. Based on these data developed a technology and made technological scheme of production of suppositories.

Keywords: cows, postnatal pathology, suppositories, PEO, methyluracilum, sulfadimetoksin.

Рецензент – доктор ветеринарних наук **М. Д. Кухтин**.

Рукопис надійшов 03.02.2014 року.