

Продолжение таблицы 1

Лейкоциты 10 ⁹ /л	1	20,20+5,94	22,95+4,04	12,8+7,99
	2	20,48+14,04	21,48+19,51	17,23+16,41
	3	20,83+10,14	24,01+5,33	14,21+8,46
Гемоглобин г/л	1	120,5+19,90	115,50+18,76	94,83+46,83
	2	129,75+12,57	120,16+12,49	138,16+32,66
	3	113,80+6,61	136,00+29,06	106,80+12,37

Таблица 2 - Динамика показателей ПОЛ при исследовании крови поросят в течение эксперимента (М + m)

Показатели	Группы животных	Результаты исследований		
		До применения	На 3 день	После применения
МДА, нмоль/л	1	338,1+77,1	395,9+86,9	403,4+62,3
	2	394,0+86,5	361,8+83,4	482,96+55,1
	3	457,9+85,1	421,5+85,6	552,2+97,8
АОА, л-мл ⁻¹ -мин ⁻¹	1	0,77+0,45	0,63 +0,3	0,5+0,3
	2	0,8+0,4	1,66+ 1,3	0,78+0,4
	3	0,79+0,3	0,56 +0,3	1,00+0,76

Из таблицы 2 следует, что у животных 1 и 2 групп к окончанию эксперимента наблюдалось увеличение концентрации МДА, но при этом данный показатель не выходит за границу нормы. У поросят контрольной группы данный показатель превышает установленный норматив, что может говорить о недостаточности антиоксидантной системы.

Антиокислительная активность плазмы крови у поросят первой группы к концу опыта составила 0,5+0,3 л-мл⁻¹-мин⁻¹, снизившись на 37,5% по сравнению с началом эксперимента. У поросят второй группы наблюдалось небольшое отклонение от нормы в сторону уменьшения данных, а у животных третьей группы данный показатель входил в числовое значение нормативных данных.

Заключение. Сравнительная оценка способов профилактики гастроэнтеритов у поросят показала, что применение препарата Полифепан с добавлением лактулозы приводит к нормализации метаболических процессов вследствие устранения процессов интоксикации, благотворно влияет на гемопоэз, обладает гепатопротективным и антиоксидантным действием, что подтверждается анализом активности компонентов ПОЛ. Основываясь на результатах проведенных исследований, можно прийти к заключению, что препарат Полифепан с добавлением лактулозы, обладающий высокими антиоксидантными, детоксикационными, гепатопротективными свойствами, является эффективным средством эфферентной терапии при профилактике гастроэнтеритов у поросят.

Литература. 1. Биохимия окислительного стресса (оксиданты и антиоксиданты) / Е.Б. Менщикова [и др.]; Новосибирск: 1994. – 150 с. 2. Владимиров, Ю.А. Физико-химические основы патологии клетки. Москва: МГУ, 2000. – 200 с. 3. Леванова, В.П. Лечебный лигнин. В.П. Леванова – Санкт-Петербург: Лань, 1992.- 50 с. 4. Осипов, А.Н. Образование гидроксильных радикалов при взаимодействии гипохлорита с ионами железа / А.Н. Осипов, Э.Ш. Якутова, Ю.А. Владимиров. - Биофизика. - 1993. №38 (3). С. 390-396. 5. Мид Дж. Свободные радикалы в биологии. Москва. Наука. т.1. с. 68-87. 6. Петров, В.В. Проблемы сельскохозяйственного производства в изменяющихся экономических и экологических условиях / В.В. Петров, С.С. Абрамов // Материалы международной научно – практической конференции, посвященной 25 – летию Смоленского сельскохозяйственного института. Смоленск, 1999. – 306 с. 7. Румянцев А.Г. Дисбактериоз как индикатор здоровья и показание к терапии у детей: национальный миф и научная реальность. //Детская больница. - 2000. - №1. - С.75-77. 8. Hoffmann K., Mossel D.A.A., Korus W., van de Camer J. Untersuchungen über die Wirkungsweise der Lactulose. Klin Wochenschr. 1964;42: 126-130. 9. Schraufstatter I.U., Hyslop P.A., Jackson J., Cochrane C.C. (1987) Int. J. Tissue React.

УДК 619:615.284.014

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЙ СУСПЕНЗИИ «ТРИКЛАФЕН»

Баркалова Н.В., Петров В.В.

УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Разработана суспензия «Триклафен», обладающая антигельминтными свойствами. Ряд исследований подтверждает, что разработанный препарат соответствует требованиям фармакопейных статей и может применяться в ветеринарной практике. Сочетание в суспензии компонентов, обладающих широким спектром действия, позволит применять ее при сочетанных инвазиях у жвачных животных.

The suspension «Triclafen» with anthelmintic properties has been developed. A number of researches considers, that the developed preparation meets the requirements of pharmacopean articles and can be applied for veterinary practice. The wide scope action of the components in the suspension will allow to use it for combined invasions in ruminants.

Введение. Разработка новых технологий производства лекарственных средств позволила существенно расширить ассортимент предлагаемых на ветеринарном рынке препаратов. Однако их высокая стоимость и тяжелое материальное положение большинства хозяйств нашей республики не позволяют применять препараты

зарубежных производителей в ветеринарной практике. В связи с этим значительная часть зарегистрированных на отечественном рынке препаратов приходится на долю воспроизведенных (генериков, дженериков).

Дженерики содержат те же дозы тех же активных веществ аналогичного качества, отличаются от фирменных лишь содержанием некоторых неактивных веществ (наполнители, ароматизаторы). Генерическое лекарственное средство является биоеквивалентным аналогом инновационного лекарственного средства или другого дженерика с подтвержденной *in vivo* эквивалентностью, производится в аналогичных условиях с соблюдением требований действующей надлежущей производственной практики (GMP) и при этом дешевле фирменного аналога приблизительно на 50%, а иногда и в 3 раза [6].

Материал и методы. Работа выполнялась согласно программе импортозамещения. Целью настоящей работы явилась разработка технологии получения отечественного антигельминтного препарата из группы бензимидазолов – суспензии «Триклафен».

В состав указанного препарата планировалось ввести следующие действующие вещества: триклабендазол и фенбендазол.

Триклабендазол представляет собой белый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде, при 20°C растворим в метаноле, а также в некоторых других органических растворителях. Химическое название – 6-хлор-5-(2,3-дихлорфенокси)-2-метилтиобензимидазол. Эмпирическая формула – $C_{14}H_9Cl_3N_2O$.

Триклабендазол активен в отношении половозрелых и неполовозрелых паразитов родов *Fasciola* и *Dicrocoelium*. Биотрансформируется в организме животных с образованием четырех основных метаболитов – сульфоксида, сульфона, кетона и 4-гидрокситриклабендазола. Активным веществом в отношении фасциол являются сульфоксидные производные триклабендазола. Механизм действия триклабендазола заключается в подавлении у гельминтов фумарат-редуктазной реакции и микротубулярной функции. Для триклабендазола и его метаболитов характерно замедленное действие на гельминтов [4].

Фенбендазол – коричневатый или бежевый порошок, плохо растворимый в воде и органических растворителях, за исключением диметилсульфоксида и диметилформамида. Химическое название – метил-5-(фенил-тио)-2-бензимидазолкарбамат. Эмпирическая формула – $C_{15}H_{13}N_3O_2S$.

Фенбендазол эффективен против многих нематод при мониезиозе, фасциолезе, кокцидиозе.

Механизм действия фенбендазола заключается в разрушении микроканалцев в клетках кишечника гельминтов и нарушении энергетических процессов, что приводит к гибели паразитов. Малотоксичен для млекопитающих [4, 7, 8].

Выбор субстанций из группы бензимидазолов в качестве действующих веществ суспензии не случаен: это связано с тем, что бензимидазолы применяют наиболее часто, а также тем, что стоимость дегельминтизации животных ими в 1,5-3 раза дешевле, чем производными других классов (авермектины, имидазазолы, пиримидины и т.д.).

Суспензия – это жидкая лекарственная форма, в которой твердые нерастворимые частицы (дисперсная фаза) взвешены в жидкости (дисперсионной среде или непрерывной фазе), предназначенная для внутреннего, наружного и инъекционного применения.

Применение лекарственных веществ в форме суспензии имеет ряд преимуществ:

1. большая суммарная поверхность твердой фазы обеспечивает хороший терапевтический эффект;
2. легче, чем у истинных растворов, достигается химическая стабильность;
3. возможность одновременного применения как растворимых, так и нерастворимых лекарственных веществ;
4. изменяя размер частиц, можно регулировать длительность действия;
5. в некоторых случаях снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственное вещество;
6. возможно широкое применение корректирующих веществ;
7. удобство приема;
8. возможность отпуска в виде сухого полуфабриката.

Суспензии представляют собой многофазные системы (твердое тело – жидкость), на устойчивость которых влияют степень дисперсности внутренней фазы, форма диспергированных частиц, вязкость внешней среды, поверхностное натяжение на границе раздела фаз и т.д. С физической точки зрения это обычно нестабильные системы, так как для твердой фазы почти всегда характерна склонность к образованию осадка. Физическая стабильность фармацевтической суспензии может быть определена как состояние, при котором частички лекарственных веществ не слипаются, остаются однородно распределенными во всем объеме дисперсионной среды. Способность частиц дисперсной фазы противостоять слипанию определяется как агрегативная устойчивость.

В суспензиях может проходить процесс флокуляции (от лат. *floccus* - хлопья). То есть нарушение агрегативной устойчивости приводит к нарушению кинетической устойчивости. Хлопья могут всплывать или оседать. Суспензия, в которой все частицы остаются отдельными, считается стабильной. Немаловажное значение при этом имеет размер частиц: лекарственные вещества должны иметь диаметр не более, чем 5 мкм. Чем крупнее частицы, тем больше будет скорость их осаждения и сильнее межмолекулярные силы, которые будут способствовать более быстрому образованию осадка.

Однако частицы, выпавшие в осадок в небольшом количестве – это слабо связанная структура, называемая флокулянт, а суспензия, состоящая из частиц в таком состоянии – флокулированная. Скорость флокуляции зависит и от количества взвешенных в дисперсионной среде частиц: чем больше частиц, тем больше столкновений между ними, а, следовательно, и большая вероятность флокуляции. Поскольку предотвращения седиментации в суспензиях обычно достичь не удается, предпринимаются попытки уменьшения скорости седиментации и, в первую очередь, попытки сделать так, чтобы осадок легче подвергался ресуспендированию. Для этого в фармацевтической промышленности используется большое количество вспомогательных веществ. К ним относятся загустители, гидрофильные полимеры, выступающие в качестве диспергирующих реагентов, сахара и спирты сахаров, поверхностно-активные вещества, а также электролиты.

Показателем устойчивости суспензии является скорость седиментации диспергированных частиц, определяемая по уравнению Стокса, согласно которому скорость седиментации пропорциональна квадрату радиуса суспендированной частицы и разности между плотностью частиц и плотностью среды и обратно пропорциональна вязкости.

$$V = \frac{2r^2(d_1 - d_2) \cdot g}{9\eta}, \text{ где}$$

V – скорость седиментации, см/с,
 r – радиус частиц,
 d_1 – плотность фазы,
 d_2 – плотность среды,
 η – вязкость среды,
 g – ускорение свободного падения.

Скорость седиментации снижается при уменьшении диаметра диспергированных частиц, уменьшении градиента плотности внешней и внутренней фаз, возрастании вязкости внешней фазы.

Однородность размеров частиц важна для устойчивости суспензии, ее внешнего вида и лечебного эффекта. Если лекарство полидисперсно, частицы менее 1 мкм в диаметре будут более растворимы, чем большие. Спустя время маленькие частицы станут мельче, в то время как диаметр больших частиц возрастет, что придаст суспензии зернистую структуру [3,9]. Следовательно, диспергированные вещества должны быть соответствующим образом подготовлены одним из перечисленных методов (осаждение, кристаллизация, измельчение).

Результаты исследований. В результате проведенных исследований был определен состав вспомогательных веществ и наполнителей для производства суспензии «Триклафен». Одним из затруднений, связанных с изготовлением препарата, является плохая растворимость субстанций триклабендазола и фенбендазола в воде и относительно слабая их биодоступность. Одним из простейших способов улучшения биодоступности лекарственного вещества является улучшение его растворения путем добавления солюбилизующих агентов. В качестве таковых использовали органический растворитель пропиленгликоль и гель карбопола. Они образуют растворимые в воде комплексы с лекарственными веществами. Механизм действия пропиленгликоля заключается в уменьшении поверхностного натяжения между средами жидкость - воздух. Он проникает в свободные скопления порошка, перемещает воздух от пор каждой отдельной частицы, способствуя увлажнению частиц дисперсионной средой. Гель карбопола также является стабилизатором суспензии, маскирует ее вкус, уменьшает токсичность лекарственных веществ, а также является загустителем и наполнителем. Для полимеризации карбомера использовали гидроксид натрия.

По данным литературы [2, 5], наиболее оптимальная вязкость образующейся среды не должна превышать 1,8 – 2,0 Па · с. Для создания подобных сред используют эфиры целлюлозы и их производные, гликоли и другие высокомолекулярные вещества, хорошо растворимые в воде. Необходимо учитывать, что большая вязкость раствора ухудшает всасываемость препаратов, но в то же время чем больше вязкость суспензии, тем меньше скорость осаждения частиц в ней. Для понижения поверхностного натяжения на границе двух фаз и создания подходящей вязкости нами были использованы пропиленгликоль, а также гель карбопола в концентрации 7,5 и 0,35% соответственно.

Таким образом, при изготовлении гетерогенных лекарственных форм обеспечение агрегативной устойчивости гарантирует максимально большой контакт лекарственного вещества с тканями организма и максимальный терапевтический эффект.

Агрегативная устойчивость обеспечивается наличием заряда на поверхности частиц (диссоциация частиц, адсорбция одноименных ионов), сольватным слоем, оболочкой из поверхностно-активных веществ (ПАВ). Вокруг ПАВ тоже образуется сольватный слой. Все эти факторы препятствуют слипанию частиц и выпадению их в осадок.

ПАВ – это вещества, способные адсорбироваться на границе раздела фаз. По международной классификации их называют тензидами (от лат. tension - натяжение). Им присуща дифильность. В своей структуре они содержат полярные и неполярные группы. От их соотношения зависит характер поверхностно-активных свойств тензидов. Это соотношение называется гидрофильно-липофильным балансом. ПАВ пригодны для применения в качестве увлажняющих веществ. Их углеводородные цепочки адсорбируются гидрофобными частицами поверхности, в то время как полярные группы поступают в водную среду и поглощают воду. Увлажнение твердых частиц возникает как результат падения поверхностного натяжения между твердым веществом и жидкостью, и в меньшей степени между жидкостью и воздухом. При этом возникают силы отталкивания между частицами [3, 9].

В качестве ПАВ применяли твин-80. Его концентрация составила 1,5 %. Твин-80 относится к неионогенным гидрофильным эмульгаторам смешанного действия, предназначенным для внутреннего применения.

Изготовление препарата осуществляли в несколько этапов. На первом этапе готовили гель карбопола, на втором – в готовый гель вносили субстанции триклабендазола и фенбендазола, учитывая при этом количество активно-действующих веществ в них. После этого все тщательно перемешивали и обрабатывали ультразвуком на установке ИЛ-10-1.5. Использование ультразвука позволило получить более устойчивую суспензию путем измельчения субстанций до более мелких частиц и их так называемой активацией.

В результате нами разработана суспензия «Триклафен», в состав которой входят следующие компоненты: пропиленгликоль, твин-80, гель карбопола. Состав геля: карбомер – 3,5 г, гидроксид натрия – 1,4 г, пропиленгликоль – 75 г, твин-80 – 15 г, воды очищенной – до 1 л. На 1 мл суспензии приходится 0,12 г триклабендазола и 0,1 г фенбендазола.

Как указано выше, в качестве дисперсионной среды использовали воду очищенную. Так как водные суспензии образуют пену, в ней удерживается значительная часть твердой фазы. Под действием добавок

образующаяся в суспензиях пена практически не содержит частиц твердой фазы. С этой точки зрения применяемые стабилизаторы являются весьма эффективными [2].

Испытания суспензии проводили в соответствии со статьями государственной фармакопеи Республики Беларусь: «Жидкие лекарственные средства для орального применения», «Порошки и гранулы для приготовления оральных растворов и суспензий» [1].

Испытание на однородность частиц дисперсной фазы определяли при микроскопировании. При этом не было обнаружено неоднородных крупных частиц. Размер частиц не превышал показателей, указанных в частных статьях на суспензии.

Отклонение в содержании действующих веществ в 1 мл суспензии не превышало $\pm 10\%$.

Время отстаивания. По величине отстоявшегося слоя при хранении судили об устойчивости суспензии.

Ресуспендируемость. При нарушении агрегативной устойчивости суспензии должны восстанавливать равномерность распределения частиц по всему объему после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15-20 с., после трех суток хранения - в течение 40-60с.

Сухой остаток. Определяли с целью проверки точности дозирования суспензии. Для этого отмеряли необходимое ее количество, высушивали и устанавливали массу сухого остатка.

Перед употреблением суспензии взбалтывают в течение 1-2 минут, при этом должно наблюдаться равномерное распределение частиц твердой фазы в жидкой дисперсионной среде.

Заключение. Согласно проведенным нами исследованиям и полученным в результате этого данным можно отметить, что разработанный препарат суспензия «Триклафен» соответствует требованиям фармакопейных статей и может применяться в ветеринарной практике.

Литература. 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь: Общие методы контроля качества лекарственных средств / под ред. Г.В. Годовальникова. – Т. 1. – Минск: МПТТК полиграфии, 2006. – 656 с. 2. Езерский, М.Л. Физическая устойчивость суспензий некоторых сульфаниламидов / М.Л. Езерский, А.И. Тенцова, Н.Н. Пьеркова // Химико-фармацевтический журнал. – 1981. – № 3. – С. 75-81. 3. Кугач, В.В. Курс лекций по аптечной технологии лекарственных средств / В.В. Кугач. - Витебск: ВГМУ, 2001. – 373 с. 4. Кузьмин, А.А. Антигельминтики в ветеринарной медицине / А.А. Кузьмин. – М.: Аквариум ЛТД, ФГУИППВ, 2004. – 144 с. 5. Разработка лекарственной формы и изучение фармакологических свойств гидрокортизона ацетата в виде микрокристаллической суспензии / Ф.А. Конев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1976. – № 9. – С. 123-126. 6. Реутская, Л.А. Фармакоэкономический подход к вопросу использования генериков / Л.А. Реутская // Вестник фармации. – 2001. – № 1-2. – С. 35-36. 7. Якубовский, М.В. Паразитарные болезни животных: справ. пособ. / М.В. Якубовский, Н.Ф. Карасев. – Минск: Ураджай, 1991. – 256 с. 8. Adams, H. Richard. Veterinary pharmacology and therapeutics / H. Richard Adams. – 8 th. ed. – Iowa State University Press, 2001. – 2552 p. 9. Aulton, E. Michael. Aulton's pharmaceuticals. The design and manufacture of medicines / E. Michael Aulton. – 3 rd. ed. – Hungary: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. – 717 p.

УДК 619:616-0,84:579.843.95:636.93

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА «АЕСЕЛ»

Белявский В.Н., Ушаков С.С.

УО «Гродненский государственный аграрный университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Прокопчик Н.И., Басинский В.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

г. Гродно, Республика Беларусь

В статье приведены данные определения хронической токсичности нового селенсодержащего препарата «Аесел» на белых мышах. Определены основные клинические, патоморфологические, биохимические, гематологические изменения, происходящие в организме лабораторных животных при индуцировании хронического токсикоза.

The article provides data for determining the chronic toxicity of new drug containing selenium «Aesel» on white mice. The main clinical, Pathomorphologic, biochemical, hematological changes in the organism of laboratory animals with induced chronic toxicity.

Введение. Стремительное развитие фармацевтической химии, технологии, фундаментальных и прикладных наук создает условия для создания новых фармакологических средств. Основной целью современной экспериментальной ветеринарной фармакологии является изыскание и разработка эффективных, а главное безвредных лекарственных средств, обладающих высоким сродством с животным организмом, то есть наименьшей степенью ксенобиотичности. Внедрение фармакологических средств в клиническую практику предполагает целый ряд исследований специфической фармакологической активности и безопасности (токсичности) препарата. Согласно «Правилам экспериментального изучения ветеринарных препаратов», изложенным в первом томе ветеринарного законодательства Республики Беларусь [1], неотъемлемой частью токсикологической оценки препарата является изучение его хронической токсичности. [2,3,4].

В научной литературе приводятся данные относительно хронической токсичности селенита натрия [5]. Целью наших исследований явилось определение хронической токсичности нового селенсодержащего препарата «Аесел» при его подкожном введении мышам, а также изучение чувствительности к нему определенных органов и систем организма и выявление степени обратимости вызванных действующими веществами препарата повреждений.

Материалы и методы. Для изучения хронической токсичности препарата «Аесел» было сформировано три группы мышей по 10 животных в каждой (по 5 самцов и самок), массой 20 – 23 грамма, которым в течение 3