К. Г. КЛЬОСОВА (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),

I. В. БУШУЄВА (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

С. А. ГЛАДИШЕВА (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>), канд. фарм. наук

Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИФУЗОЛУ З ВЕТЕРИНАРНИХ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Ключові слова: вивільнення, трифузол, супозиторії внутрішньоматкові, поверхнево-активні речовини

K. G. KLYOSOVA (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),

I. V. BUSHUEVA (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

S. A. GLADISHEVA (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Zaporizhzhia State Medical University

STUDY OF THE INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES ON TRIFUZOL RELEASE FROM VETERINARY INTRAUTERINE SUPPOSITORIES

Key words: release, trifuzol, intrauterine suppositories, surfactants

Основним напрямом у збільшенні виробництва м'яса та молока на найближчі роки є інтенсифікація всіх галузей тваринництва. Перше місце в структурі тваринництва посідає скотарство м'ясо-молочного напрямку. Але хвороби тварин з ураженням статеві сфери є достатньо розповсюдженими, що спричинює значний економічний збиток через зниження продуктивності тварин або навіть безпліддя. На сьогодні триває пошук ветеринарних засобів, що забезпечили б ефективність лікування захворювань статеві сфери, зокрема великої рогатої худоби, та розширення арсеналу ветеринарних засобів та їх лікарських форм. Ендо метрит (метрит) є найпоширенішою формою післяродової патології у корів, який може приймати масовий характер і завдавати значних економічних збитків як господарству, так і державі в цілому [1, 2].

Лікарську форму у вигляді внутрішньоматкових супозиторіїв не часто використовують у лікуванні та профілактиці акушерсько-гінекологічних захворювань великої рогатої худоби з причини недостатнього їх асортименту на українському фармацевтичному ринку ветеринарних препаратів.

Отже, поставлено завдання з удосконалення існуючих внутрішньоматкових ветеринарних супозиторіїв шляхом використання більш ефективної активної речовини та піноутворювача у їх складі, що забезпечує підвищення ефективності засобу, і, внаслідок цього, ефективності лікування запальних захворювань статеві сфери у великої рогатої худоби.

Використання піперидиний 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (трифузолу) як активної речовини [3] у складі супозиторію забезпечує підвищення терапевтичної ефективності у разі лікування, зокрема, катаральних ендометритів у корів порівняно з відомими засобами. Його використання дає змогу поліпшити перебіг патологічного процесу.

Введення лаурилсульфату натрію до складу супозиторію дає змогу підвищити клінічний ефект від використання пропонованого засобу внаслідок того, що під час розплавлення засобу він починає пінитися, зростати в об'ємі та займати у такому вигляді всю порожнину матки тварини, і, таким чином, розподіляти активну речовину рівномірно по всій внутрішній поверхні матки. В результаті біофармацевтичних досліджень встановлено, що оптимальне вивільнення трифузолу з внутрішньоматкових супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин – основи-носія (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1 500 і 400 в співвідношенні 9:1) і ПАР (лаурилсульфат натрію) [1, 2].

Метою роботи стало наукове обґрунтування концентрації ПАР (лаурилсульфат натрію) у внутрішньоматковій лікарській формі трифузолу у вигляді супозиторіїв.

Матеріали та методи дослідження

Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАР (лаурилсульфат натрію) становила 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, зміст трифузолу – 0,1 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР у супозиторіях здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [4].

Як параметр оптимізації обрали вивільнення трифузолу із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення трифузолу із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу по Кривчинському [5] за температури $37 \pm 0,5$ °С через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (Permegear, Inc., США.) в умовах фармакотехнологічної лабораторії кафедри технології ліків.

Стабільність підтримки температури забезпечували за допомогою циркуляційного погрузного термостата Haake SC 100 (США). Діалізним середовищем з урахуванням розчинності трифузолу було обрано воду очищену. Концентрацію трифузолу, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corp., Японія) [3].

Результати дослідження та обговорення

Матрицю планування й результати визначення концентрації трифузолу, що вивільнився зі супозиторіїв із різним вмістом ПАР (лаурилсульфат натрію) через 30 хв, наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Матриця планування й результати визначення вивільнення трифузолу (%) із внутрішньоматкових супозиторіїв

№ з/п	Концентрація натрію лаурилсульфату в супозиторіях, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	38,9	39,1	38,9	116,9	39,0
2	1	45,6	46,2	45,6	137,4	45,8
3	2	44,9	46,4	46,4	137,7	45,9
4	3	46,7	45,1	45,1	136,9	45,6
5	5	45,7	46,4	47,1	139,2	46,4
Сума					668,1	

У табл. 2 подано дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Т а б л и ц я 2

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення трифузолу із внутрішньоматкових супозиторіїв залежно від концентрації ПАР (лаурилсульфату натрію)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ}}$	$F_{\text{табл}}$
Концентрація лаурилсульфату натрію в супозиторіях	4	117,47	29,37	65,27	3,5
Помилка	10	4,45	0,45	–	–
Загальна сума	14	121,92	–	–	–

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації ПАР (лаурилсульфату натрію) на вивільнення трифузолу із супозиторних композицій ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$). Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення трифузолу за допомогою множинного рангового критерію Дункана [4]. При цьому встановлено, що по впливу концентрації натрію лаурилсульфату на інтенсивність вивільнення трифузолу із внутрішньоматкових супозиторіїв їх можна розташувати в такий ряд переваги:

$$5\% (2\%, 1\%, 3\%) > 0,5\%$$

Результати досліджень свідчать, що збільшення концентрації натрію лаурилсульфату у внутрішньоматкових супозиторіях із трифузолом вище 0,5% не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

Вищенаведені дані вказують на доцільність введення до складу внутрішньоматкових супозиторіїв трифузолу 0,5% лаурилсульфату натрію, внаслідок чого ця концентрація ПАР відібрана для подальшого вивчення.

Висновки

1. У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення ветеринарних супозиторіїв із трифузолом для внутрішньоматкового застосування встановлено, що концентрація ПАР (лаурилсульфату натрію) статистично значуще впливає на його вивільнення з цієї лікарської форми.

2. Встановлено, що 0,5% концентрація лаурилсульфату натрію забезпечує оптимальний рівень вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв.

Список використаної літератури

1. Пат. на корисну модель № u 2019 02536. Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій / Кльосова К. Г., Бушуйєва І. В., Парченко В. В. – Заявл. 15. 03. 2019; Опубл. 10. 09. 2019, Бюл. № 17.
2. Парченко В. В., Панасенко О. І., Кныш Є. Г. та ін. Противірусна активність солей 2-[5-(фуран2-іл)-4-Р-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 79–85.
3. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. et. al. Qualitative and quantitative determination of piperidine 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate in 1% and 2.5% solutions // Zaporizhzhya med. j. – 2009. – N 11 (3). – P. 111–113.
4. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І., Вронська Л. В. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
5. Олійник І. М., Беленичев І. Ф., Федоровская М. И. и др. Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозиториях // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1 (29). – С. 31–35. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158987>

References

1. Pat. na korysnu model' № u 2019 02536. Vnutrishn'omatkovyy shypuchyy veterinaryyny supozytoriy / Kl'osova K. H., Bushuyeva I. V., Parchenko V. V. – Zayavl. 15. 03. 2019; Opubl. 10. 09. 2019, Byul. № 17.
2. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. ta in. Protivirusna aktyvnist' soley 2-[5-(furan2-il)-4-R-1,2,4-tryazol-3-iltio]atsetatnykh kyslot // Farmats. zhurn. – 2008. – № 6. – S. 79–85.
3. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. et. al. Qualitative and quantitative determination of piperidine 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate in 1% and 2.5% solutions // Zaporizhzhya med. j. – 2009. – N 11 (3). – P. 111–113.
4. Hroshovyy T. A., Martsenyuk V. P., Kucherenko L. I., Vrons'ka L. V. Matematychnе planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen' v farmatsiyi. – Ternopil': TDMU, 2008. – 368 s.
5. Olyynyk Y. M., Belenychev Y. F., Fedorovskaya M. Y. y dr. Yzuchenye vlyyannya vspomohatel'nykh veshchestv na vysvobozhdenye masla klyukvy yz rektal'nykh suppozytoryev // Aktual'ni pytannya farmats. med. nauky ta praktyky. – 2019. – Т. 12, № 1 (29). – S. 31–35. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158987>

Надійшла до редакції 18 червня 2020 р.
Прийнято до друку 13 липня 2020 р.

К. Г. Кльоcова (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),
І. В. Бушуєва (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
С. А. Гладішева (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИФУЗОЛУ З ВЕТЕРИНАРНИХ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Ключові слова: вивільнення, трифузол, супозиторії внутрішньоматкові, поверхнево-активні речовини

А Н О Т А Ц І Я

Основним напрямом у збільшенні виробництва м'яса та молока на найближчі роки є інтенсифікація всіх галузей тваринництва. Хвороби тварин з ураженням статеві сфери є достатньо розповсюдженими, що спричинює значний економічний збиток через зниження продуктивності тварин або навіть безпліддя. На сьогодні триває пошук ветеринарних засобів, що забезпечили б ефективність лікування захворювань статеві сфери, зокрема великої рогатої худоби, та розширення арсеналу ветеринарних засобів та їх лікарських форм. Отже, поставлено завдання з удосконалення існуючих внутрішньоматкових ветеринарних супозиторіїв шляхом використання більш ефективної активної речовини та піноутворювача у їх складі, що забезпечує підвищення ефективності засобу, і, внаслідок цього, ефективності лікування запальних захворювань статеві сфери у великої рогатої худоби.

Використання піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (трифузолу) як активної речовини у складі ветеринарного внутрішньоматкового супозиторію забезпечує підвищення терапевтичної ефективності у разі лікування, зокрема, катаральних ендометритів у корів порівняно з відомими засобами. Його використання дає змогу поліпшити перебіг патологічного процесу.

Введення лаурилсульфату натрію до складу супозиторію дає змогу підвищити клінічний ефект від використання пропонованого засобу внаслідок того, що під час розплавлення засобу він починає пінитися, зростати у об'ємі та займати у такому вигляді всю порожнину матки тварини, і, таким чином, розподіляти активну речовину рівномірно по всій внутрішній поверхні матки. В результаті біофармацевтичних досліджень встановлено, що оптимальне вивільнення трифузолу з внутрішньоматкових супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин – основи-носія (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1 500 і 400 в співвідношенні 9:1) і ПАР (лаурилсульфат натрію).

Метою роботи стало наукове обґрунтування концентрації ПАР (лаурилсульфат натрію) у внутрішньоматковій лікарській формі трифузолу у вигляді супозиторіїв.

Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко-Креспі. Концентрація ПАР (лаурилсульфат натрію) становила 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, зміст трифузолу – 0,1 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

Доведено, що концентрація ПАР (лаурилсульфату натрію) статистично значуще впливає на його вивільнення із цієї лікарської форми. Встановлено, що 0,5% концентрація лаурилсульфату натрію забезпечує оптимальний рівень вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв.

К. Г. Клесова (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),
И. В. Бушуева (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
С. А. Гладышева (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ТРИФУЗОЛА ИЗ ВЕТЕРИНАРНЫХ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Ключевые слова: высвобождение, трифузол, суппозитории внутриматочные, поверхностно-активные вещества

А Н Н О Т А Ц И Я

Основным направлением в увеличении производства мяса и молока на ближайшие годы является интенсификация всех отраслей животноводства. Болезни животных с поражением половой сферы являются достаточно распространенными, что вызывает значительный экономический ущерб из-за снижения продуктивности животных и даже бесплодия. Сегодня продолжается поиск ветеринарных средств, которые обеспечили бы эффективность лечения заболеваний половой сферы, в частности крупного рогатого скота, и расширение арсенала ветеринарных средств и их лекарственных форм. Итак, поставлена задача по совершенствованию существующих внутриматочных ветеринарных суппозиториях путем использования более эффективного активного вещества и пенообразователя в их составе, что обеспечивает повышение эффективности средства, и, вследствие этого, эффективности лечения воспалительных заболеваний половой сферы у крупного рогатого скота.

Использование пиперидиний 2-(5-(2-фурил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата (трифузола) в качестве активного вещества в составе ветеринарного внутриматочного суппозитория обеспечивает повышение терапевтической эффективности при лечении, в частности, катаральных эндометритов у коров по сравнению с известными средствами. Его использование позволяет улучшить течение патологического процесса.

Введение лаурилсульфата натрия в состав суппозитория позволяет повысить клинический эффект от использования предлагаемого средства вследствие того, что при расплавлении средства он начинает пениться, увеличиваться в объеме и занимать в таком виде всю полость матки животного и, таким образом, распределять активное вещество равномерно по всей внутренней поверхности матки. В результате биофармацевтических исследований установлено, что оптимальное высвобождение трифузола из внутриматочных суппозиториях обеспечивает комбинация вспомогательных веществ – основы-носителя (смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1 500 и 400 в соотношении 9:1) и ПАВ (лаурилсульфат натрия).

Целью работы стало научное обоснование концентрации ПАВ (лаурилсульфат натрия) во внутриматочной лекарственной форме трифузола в виде суппозиториях.

Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко–Креспи. Концентрация ПАВ (лаурилсульфат натрия) составляла 0,5%, 1%, 2%, 3% и 5% от массы лекарственного средства, содержание трифузола – 0,1 г в каждом суппозитории.

Исследования по научному обоснованию концентрации ПАВ в суппозиториях проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями.

Доказано, что концентрация ПАВ (лаурилсульфата натрия) статистически значимо влияет на его высвобождение из этой лекарственной формы. Установлено, что 0,5% концентрация лаурилсульфата натрия обеспечивает оптимальный уровень высвобождения трифузола из ветеринарных внутриматочных суппозиториях.

K. G. Klyosova (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),
I. V. Bushueva (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
S. A. Gladisheva (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Zaporizhzhia State Medical University

STUDY OF THE INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES ON TRIFUZOL RELEASE FROM VETERINARY INTRAUTERINE SUPPOSITORIES

Key words: release, trifuzol, intrauterine suppositories, surfactants

ABSTRACT

The main direction in increasing meat and milk production for the coming years is the intensification of all livestock industries. Disease animals with lesions of the genitals are fairly common, causing considerable economic damage due to loss of productivity of animals and even infertility. At the present time the search continues for veterinary medicines, which would ensure the effectiveness of treatment of diseases of the sexual sphere, in particular, cattle, and the extension of the range of veterinary medicines and their dosage forms. So, the goal is to improve the existing veterinary intrauterine suppositories by the use of more effective active substances and foaming agent in its composition that improves the efficiency of the funds and consequently the effectiveness of treatment of inflammatory diseases of the reproductive organs in cattle.

Use piperidine 2-(5-(2-furyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate (trifuzol) as active substances in veterinary intrauterine suppository provides increased therapeutic effectiveness in the treatment, particularly of catarrhal endometritis in cows compared with the known means. Its use allows to improve the course of the pathological process.

Introduction sodium lauryl sulfate in the composition of the suppository can improve the clinical effect of the proposed use of the funds due to the fact that the melting means it begins to foam, grow in volume and take in this view of the entire uterine cavity of the animal and thus distribute the active substance evenly over the entire inner surface of the uterus as a result of biopharmaceutical research determined that the optimal release trifuzol of intrauterine suppositories is provided by a combination of auxiliary substances – the fundamentals-media (a mixture of polyethylene oxides with a molecular weight of 1 500 and 400 in the ratio 9:1) and surfactant (sodium lauryl sulfate).

The aim of this study was scientific substantiation of surfactant concentration (sodium lauryl sulfate) in-utero drug trifuzol in the form of suppositories.

Suppositories were prepared by the method of pouring with the use of forms from semi-automatic Franco-Crespi. The concentration of the surfactant (sodium lauryl sulfate) were 0,5%, 1%, 2%, 3% and 5% by weight of the drug, the content trifuzol – 0.1 g each suppositories.

Research on the scientific basis of the concentration of surfactant in the suppository was carried out according to plan one-way with repeated observations.

It is proved that the concentration of the surfactant (sodium lauryl sulfate) significantly affects its release from the dosage form. Found that 0.5% concentration of sodium lauryl sulfate for optimal release trifuzol of veterinary intrauterine suppositories.

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net

(Кльосова К. Г.)