

РАЗРАБОТКА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С КОЛЛАГЕНАЗОЙ КАМЧАТСКОГО КРАБА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ

А. В. Локарев¹, М. А. Огай², Э. Ф. Степанова², Ю. А. Морозов³, Н. Л. Нам⁴,
А. И. Сливкин⁵, А. С. Беленова⁵

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности»

²Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова»

⁴Российский Государственный Аграрный Университет - МСХА имени К.А.Тимирязева

⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 22.02.2020 г.

Аннотация. Статья посвящена разработке оптимальной лекарственной формы протеолитического фермента на основе коллагеназы, для очищения пораженных тканей от детрита, эксудата.

Ферменты, широко применяются во многих отраслях, и особенно в последнее время, в сельском хозяйстве. Связано это с технологиями современного животноводства и птицеводства, а также возросшей потребностью новых кроссов и линий в питательных веществах и энергии. Одно из направлений - применение кормовых ферментов, активно развивающаяся линия в кормлении сельскохозяйственных животных, за последние годы показывающая активный рост. Использование ферментов может привести к снижению себестоимости конечного продукта.

Ферменты (энзимы) являясь белками, катализирующими биохимические процессы в организме (также относящиеся к протеолитическим ферментам) могут осуществлять расщепление белков в корме до пептидов, обеспечивая быстроту всасывания, а значит и насыщения животного.

Различные классы ферментов, таким образом, отвечают за многочисленные процессы в живом организме. Следовательно, и применение может быть весьма разнообразным, включая медицину, и фармацию. Такой диапазон использования ферментов может породить появление малоотходных технологий в их получении и использовании, в том числе при конструировании мягких лекарственных форм.

Данное направление, является актуальным, так как уже имеющийся ассортимент мягких лекарственных форм и косметических средств не всегда приводит к желаемому успеху. В качестве основ рассматривались две – олеогель и карбопол. Биофармацевтические исследования показали большую активность коллагеназы, введенной в олеогель. Наиболее оптимальной оказалась 2% концентрация. С использованием ротационного вискозиметра для рассматриваемого олеогеля с коллагеназой при постоянном температурном режиме 20°С определены напряжение сдвига и вязкость; по полученным в ходе эксперимента расчетным данным построены «кривая вязкости» и «кривая течения», показывающие наличие петли гистерезиса и оптимального интервала вязкости. Сделан вывод о том, что разработанная мягкая лекарственная форма – олеогель с коллагеназой обладает выраженными тиксотропными свойствами.

Ключевые слова: коллагеназа, олеогель, карбопол, биофармация, детрит, эксудат, протеолитический фермент.

Для очистки ран от омертвевших тканей и лечения косметических дефектов, в настоящее время используют многочисленные ферментные препараты микробного, растительного и животного происхождения [1, 2]. До сих пор для очищения

ран от денатурированного белка в виде присыпок или растворов широко используют различные протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, протеолитин, панкреатин, дезоксирибонуклеаза, коллагеназа, стрептокиназа, дикиназа, траваза, аспераза, эстераза, панкепсин, эластолитин и другие). Следует отметить, что наиболее доступные

© Локарев А. В., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Морозов Ю. А., Нам Н. Л., Сливкин А. И., Беленова А. С., 2020

ферменты (сериновые, цистеиновые и аспарагиновые протеиназы) являются малоактивными по отношению к коллагену [3]. Другим недостатком указанных видов протеаз является кратковременность их действия в ранах, в виду того, что они подвергаются расщеплению тканевыми и сывороточными ингибиторами.

Мазей, содержащих ферменты, сравнительно мало. Наиболее широко в России распространена мазь Ируксол, которая оказывает лизирующее действие на некротические ткани и одновременно обеспечивает очищение ран от микроорганизмов. Эта мазь имеет определенные недостатки – и прежде всего, неудачная основа мази. Частично эти недостатки устранены в препарате Ируксол-моно, в состав которого входит аспераза, и поэтому он лучше разрушает фибрин. Известный также препарат Протегентин не нашел широкого применения в России и за рубежом в связи с тем, что при его создании была неудачно выбрана жировая основа. Видимые эффекты очищения чаще всего связаны с расщеплением под действием протеолитических ферментов фибрина, но не с разрушением коллагена. Поэтому более целесообразно применять препараты, обладающие коллагенолитической активностью [4].

Когда вопрос касается коллагена, активно-строительного материала для косметических средств, то выбор соответствующей наружной формы для ферментной субстанции – очень значим.

Расщепление гнойного экссудата в ранах – злободневная тема. Причины могут быть разнообразны – инфекционный постхирургический процесс, «диабетическая стопа», пролежни, а также неудачные последствия косметических операций. Первым этапом комплексного лечения таких ран является использование ферментных препаратов, обладающих коллагенолитической, эластолитической и протеолитической активностью. Это известные препараты – карипазим, трипсин и хитотрипсин. Вызывая деструкцию коллагена – основного компонента соединительной ткани, выше указанные препараты, оставляют интактными грануляционную ткань и эпителий. При гнойных ранах способствуют более быстрому очищению от нежизнеспособных тканей и экссудата, более раннему появлению грануляционной ткани и эпителизации. Предупреждают развитие грубых (типа келоидных) рубцов, способствуют сохранению функции поврежденной ткани. Однако, каждый из выше названных препаратов, обладает определенными недостатками. Так, карипазим, обладая рез-

ким запахом, не стабилен, при применении можно наблюдать разжижение препарата. Трипсин и хитотрипсин можно использовать как присыпку, но более стабильный эффект возникает при дополнительных манипуляциях перед применением, а именно, растворяя 50 мг в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, что не всегда удобно. Поэтому, расширение диапазона использования ферментных препаратов остается актуальной задачей.

Целью настоящей работы является выбор оптимального варианта использования протеолитического фермента с помощью нанесения его на кожу в виде мягкой формы – традиционной мази.

Предполагаемая мазь будет обеспечивать очищение пораженных тканей в ране и сглаживание грубых (типа келоидных) рубцов в косметологии.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Коллагеназа (*Collagenasum*) – ферментный лекарственный препарат. Действующим компонентом препарата является фермент коллагеназа, обладающий протеолитической активностью с узко специфической направленностью к расщеплению коллагена с выделением свободной аминокислоты — оксипролинагеназа. Коллагеназа является белком с аминокислотным составом, близким к составу коллагена; содержит 1% оксипролина и 7.5% пролина. Активность препарата выражается в единицах действия (ЕД). За 1 ЕД принимают количество коллагеназы, которое при определенных условиях выделяет из коллагена не менее 40% содержащегося в нем оксипролина; 1 г препарата соответствует 500 ЕД.

Для подтверждения возможностей использования коллагеназы и её эффективности нами были приготовлены мази на различных основах: в качестве таковых были использованы олеогель, на основе оливкового масла и аэросила [5]. Для второго варианта была взята одна из наиболее распространенных и востребованных на сегодняшний день гидрофильных основ – карбопол.

Однако, окончательный выбор вспомогательных компонентов, в данном случае мазевой основы возможен на основании биофармацевтического анализа высвобождения коллагеназы *in vitro*.

Для определения степени и скорости высвобождения коллагеназы из мягкой лекарственной формы выбран метод диффузии в агар. Изучали диффузию из каждого носителя в агаровый гель по следующей методике: в 100 мл 2% агарового раствора разливали в чашки Петри и оставляли для за-

стывания при комнатной температуре на 30 минут. В сформированном геле металлическим цилиндром ($d = 6$ мм) вырезали лунки, в которые помещали 0.3 г мази. Готовую систему оставляли на 24 часа в термостате при температуре 37 °С. Через 24 часа после внесения точной навески мази оценивали степень растворения агара вокруг лунки, что свидетельствовало о степени высвобождения действующего компонента.

Определение оптимальной концентрации коллагеназы в выбранной основе, проводили также методом диффузии в агаровый гель, фиксировали зону растворения агара, принимая самой оптимальной ту концентрацию, которая давала наибольшее растворение агара.

Карбополы - это товарная марка кросс-сополимеров на основе полиакриловой кислоты. Это полимерные загустители, в сухом виде макромолекулы кросс-сополимера содержат нейтральные СООН-группы и представляют собой свернутую беспорядочным образом пространственную сетку. Взаимодействие с водой приводит к гидратации молекулы, сетка растягивается и увеличивается в размерах ($pH=3-4$). Сетка занимает максимальный объем, связывая и загущая гидрофильный растворитель и растворы, позволяет создать привлекательный прозрачный продукт, сохранить прозрачность гелей, при введении в их состав различных компонентов. Карбопол дает стабильные основы, так как она не расслаивается, не высыхает, не комкается, не меняет цвет. Немаловажный технологический аспект - легкость в применении: хорошо растворяется в воде, легко смешивается с любыми активными ингредиентами. Также одно из достоинств карбопола: высокая вязкость гелей при низких концентрациях полимера, термическая и микробиологическая устойчивость, стабильность и химическая стойкость при хранении, совместимость со многими активными веществами, возможность получения гелей с широким диапазоном pH от 4 до 10, легкость контроля вязкостных свойств получаемых гелей, способность стабилизировать эмульсии, гипоаллергенность, легкость нанесения и удаления с поверхности кожи, высокая абсорбция активных и лекарственных веществ. Оптимальный процент карбопола для получения гелевой структуры находится в интервале 0.1-1.6. Необходима нейтрализация щелочью. Гель останется стабильным при уровне pH от 5.5 до 8. К недостаткам карбопола можно отнести долгое время предварительного замачивания (до 12 часов), однако современные марки уже лишены этого недостатка.

Выбор основы при лечении мягкими лекар-

ственными формами является зачастую – центральным звеном исследований [6, 7].

Реологические исследования. Перед заполнением анализируемой пробой контейнер циркуляционной ячейки адаптера АРМ тщательно протирался спиртоэфирной смесью 2:1 и высушивался на воздухе; образец мази выдерживался в течение получаса при температуре 20°С. Тип коаксиального шпинделя и объем исследуемой пробы мази подбирались согласно таблицам-приложениям к прибору и экспериментально. Анализ проводили с использованием 18 последовательно увеличивающихся скоростей вращения шпинделя (об/мин; восходящая).

Разрушение структуры изучаемого геля проводили путем вращения шпинделя в измерительном устройстве на максимальной скорости (100 об/мин.) в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора (значение вязкости в $mPa \cdot sh$) на каждой из 18 скоростей шпинделя при их уменьшении (нисходящая).

Измерения считали состоявшимися, только после того, как шпиндель совершал пять оборотов на заданной скорости в связи с тем, что для стабилизации показаний требуется некоторое время. Изучение реологических свойств мазей проводилось при строгом условии ламинарного течения жидкости [8, 9].

Механическую стабильность рассчитывали как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы (λ_1) к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 минут (λ_2).

Полученные в ходе эксперимента данные обрабатывались согласно Шрамм с использованием компьютерного обеспечения [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения олеогеля было необходимым выбрать оптимальную концентрацию аэросила для загущения. Образец с содержанием аэросила 3% в оливковом масле представлял собой абсолютно прозрачную гомогенную систему с низкой вязкостью, но он подвергся синерезису, разделившись на два слоя: нижний — мутный (чуть более вязкий), составивший около 70% объема, и верхний - абсолютно прозрачный и практически жидкий как оливковое масло. Концентрация аэросила до 5% недостаточна для получения упруго-пластичной системы с оливковым маслом. Наиболее приемлемым для получения олеогелей для наружного применения нами выбрано 6%-е содержание аэросила.

Следующая основа для эксперимента – на основе карбопола (карбоксиполиметилена).

Таблица 1.
Мазевые основы с коллагеназой

Компоненты	Мазевые композиции	
	1	2
Коллагеназа	2.0	2.0
Оливковое масло	-	92.0
Аэросил	-	6.0
Карбопол	1.6	-
Натрия гидроксид	1.6	-
Вода очищенная	До 100.0	-

Обе полученные мазевые основы однородны по консистенции, пластичны. Что является залогом хорошего намазывания и в технологическом плане производства, облегчает процесс наполнения баночек и туб. Однако, окончательный выбор вспомогательных компонентов, в данном случае мазевой основы возможен на основании биофармацевтического анализа высвобождения коллагеназы.

Для определения степени и скорости высвобождения действующего вещества из мягких лекарственных форм выбран метод диффузии в агар. В результате было установлено, что наибольшую степень высвобождения коллагеназы обеспечивает мазевая композиция № 2. Кроме того, она более плотная, так как коллагеназа не растворима в маслах и распределяется в олеогеле по типу суспензии, не разжижая ее, не растекается и в условиях комнатной температуры, не теряет своей формы. Данные технологические особенности могут позволить более длительное пребывание лекарственной формы на определенном пораженном участке, что очень важно при гнойно-некротических поражениях, соответственно, удлиняется время контакта и очевиден визуальный эффект.

Таким образом, для дальнейших исследований был выбран – олеогель.

Следующим этапом наших исследований было определение оптимальной концентрации коллагеназы в выбранной основе. Определение проводили методом диффузии в агаровый гель. Готовили мази с разной концентрацией коллагеназы - 1, 2, 5%. Определяли с помощью миллиметровой бумаги размеры белесых зон, разрушения агара под действием протеолитической активности коллагеназы.

Анализируя размеры белесых зон, можно сделать заключение, что наиболее оптимальная концентрация составляет 2% с коллагеназой поскольку мазь с концентрацией 1% дает минимальную степень высвобождения, а мазь с концентрацией 5%, дает практически одинаковую степень высвобождения с 2%.

Таким образом, оптимальной концентрацией является 2% концентрация.

Структурно-механических свойств мази с коллагеназой определяли путем реологических исследований. Созданная композиция представляет собой высоковязкий бесцветный прозрачный гидрофобный гель нейтральной реакцией со своеобразным специфическим запахом. Обладает высокой химической стабильностью, не расслаивается, а также не прогоркает при длительном хранении. Основные результаты проведенного эксперимента по изучению структурно-механических свойств, приведены в таблице № 2. Из данных представленных в таблице № 2 видно, что при увеличении скорости вращения шпинделя (увеличении скорости сдвига) наблюдается увеличения предельного напряжения сдвига и уменьшение эффективной вязкости под воздействием возрастающих сил деформации при прямом ходе выполнения эксперимента и противоположная зависимость с небольшим запаздыванием при обратном ходе, а это, в свою очередь, является свидетельством наличия структуры в исследуемом геле при 20°С.

Таблица 2.

Результаты изучения реологических свойств геля с коллагеназой

Скорость вращения шпинделя, об/мин	Скорость сдвига, с ⁻¹	Восходящая		Нисходящая	
		Напряжение сдвига, мПа	Вязкость, мПа•с ^h	Напряжение сдвига, мПа	Вязкость, мПа•с ^h
0.3	0.279	20248.425	72575.0	9695.529	34751.0
0.5	0.465	22894.275	49235.0	10780.000	23184.0
0.6	0.558	25536.870	45765.0	11110.338	19911.0
1.0	0.930	31882.260	34282.0	13317.600	14320.0
1.5	1.395	33753.420	24196.0	17155.710	12298.0
2.0	1.860	37944.000	20400.0	20737.140	11149.0
2.5	2.325	39132.000	16831.0	23389.500	10060.0
3.0	2.790	41534.730	14887.0	26114.121	9359.9
4.0	3.720	45004.560	12098.0	32672.760	8783.0
5.0	4.650	45447.705	9773.7	45447.705	9773.7

Примечание: - шпиндель TR-8 (коэффициент – 0.93), объем пробы 7.1 мл; - закручивания пружины для всех измерений находилось в интервале 15-100 %

Для изучения тиксотропных свойств геля (свойства дисперсных систем изменять свою структуру под влиянием механических воздействий и восстанавливать прежнюю структуру после прекращения этого воздействия) на основании экспериментальных данных строились кривые зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига (кривые течения, рисунок 1) и скорости сдвига от вязкости (кривые вязкости, рисунок 2).

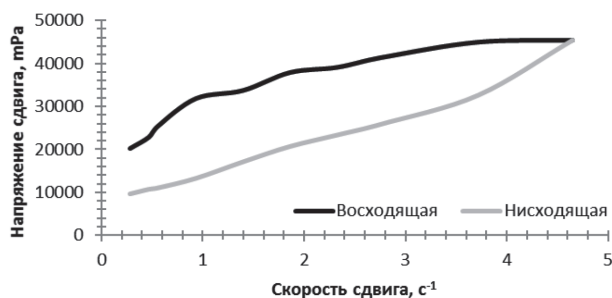


Рис. 1. Кривая течения геля при 20°C

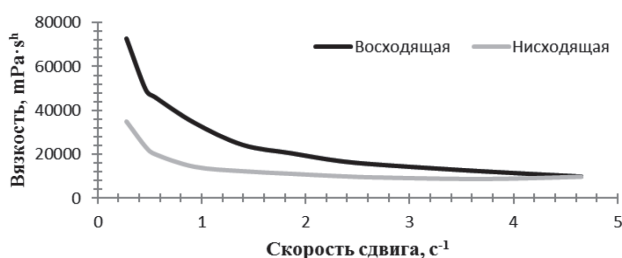


Рис. 2. Кривая вязкости геля при 20°C

Кривая течения свидетельствует о том, что «восходящая» кривая (отмечена черным цветом), характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой (отмечена серым цветом), характеризующей восстановление системы.

Данное расположение кривых объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Такое поведение тиксотропной системы принято называть гистерезисом, а реограмму, отражающую эти процессы – «петлей гистерезиса» - графическое доказательство наличия явления тиксотропии для изучаемых объектов.

Эффект тиксотропии для геля количественно оценивался посредством определения энергии тиксотропии образца в джоулях, отнесенных к единице объема в сдвиговом зазоре (таблица 3).

Ширина петли гистерезиса также может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсионной системе и характеризует намазываемость и распределение на поверхности, способность к напол-

нению туб при фасовке, выдавливаемость из туб и другие свойства мази.

Обширная площадь гистерезиса, заключенная в пределах единственного цикла измерений, определяет величину тиксотропии испытуемого образца [10, 11].

Таблица 3.

Результаты количественной оценки эффекта тиксотропии для геля

Расчетные данные		Энергия тиксотропии, Дж
Площадь петли гистерезиса, см ²	Объем пробы, мл	
60405.98	7.1	8507.88

Анализ кривой вязкости подтверждает, что интервал величины вязкости для геля располагается в районе общепринятого реологического оптимума консистенции для мазей на гидрофильных основах (после сопоставления имеющихся в литературе данных, полученных на вискозиметрах принципиально различных конструкций: CR- и CS- реометров) [12, 13, 14].

Механическую стабильность рассчитывали по методике, описанной выше. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Результаты изучения механической стабильности исследуемого геля

Расчетные данные		Механическая стабильность
λ_1 , mPa	λ_2 , mPa	
20248.425	9695.529	2.08

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе коллагеназы разработана мазь, для использования в косметологии и дерматологии. Был проведен выбор оптимальной основы-носителя с использованием биофармацевтических методик *in vitro*. Установлено, что оптимальным гелеобразователем является аэросил, введенный в оливковое масло, он прост в технологии и экономически выгоден. Эффективный загуститель работает интервале pH 4-8, что обеспечивает отсутствие раздражения кожи.

Установлена необходимая концентрация коллагеназы - 2%.

Полученная мазь была охарактеризована с позиций структурно-механических: были определены такие реологические показатели, как напряжение сдвига, динамическая вязкость. Установлено взаимоотношение этих показателей и показаны оптимальные значения для таких базовых реологических параметров. Разработанная мазь ведет себя как псевдопластическая структура. Для раз-

работанной мази эффект снижения вязкости под влиянием сдвига является обратимым и она восстанавливает высокую вязкость при снижении скорости сдвига.

Таким образом, разнообразный характер влияния ферментов на биохимические процессы организма, позволяет их широко использовать практически во всех областях хозяйственной деятельности, в том числе в медицине и фармации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев К.В., Суслина С.Н. Фармацевтическая технология. Твёрдые лекарственные формы. Москва, Институт фармацевтических технологий, 2011, 662 с.
2. Вольф М., Рансбергер К. Лечение ферментами. Москва, Мир, 1976, 232 с.
3. Глянцев С.П. // Хирургия. 1998. № 12. С. 32-37.
4. Гончар А.М., Коган А.С., Салганик Р.И. Раневой процесс и иммобилизованные протеолитические ферменты. Новосибирск, «Наука», 1986, 120 с.
5. Лабзиуи З., Суслина С.Н. // Вестник РУДН. Серия Медицина. 2013. № 2. С. 15-19.
6. Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. Проблемы медицинской энзимологии. Москва, Медицина, 1970, 270 с.
7. Шарма Х. // Возможности ферментативного очищения и лечения ран (с особым вниманием к мази ируксол). 1978. С. 7-15.
8. Морозов Ю.А., Макиева М.С., Морозова Е.В., Олисаев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2016. Вып. 35. № 19 (240). С. 169-175.
9. Пантюхина, К. И., Лосенкова, С. О., Морозов, Ю. А., Морозова, Е. В., Олисаев, Э. Г., Пантюхин, А. В. // Биофармацевтический журнал. 2019. Т.11. № 5. С. 39-45.
10. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии. Москва, Колос, 2003, 312 с.
11. Перцев И. М., Гуторов С. А., Загорий Г. В., Халеева Е. Л. // Провизор. 2002. № 8. С. 29-31.
12. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л. Под ред. Перцева И.М. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. Монография. Харьков, НФау «Золотые страницы», 2003, 288 с.
13. Аркуша А.А. Дис. канд. фармац. наук. Харьков, 1982, 192 с.
14. Малкин А.Я., А.И. Исаев Реология: концепции, методы, приложения. Санкт-Петербург, Профессия, 2010, 557 с.

Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности

Локарев А. В., ведущий научный сотрудник

E-mail: eko-plus@mail.ru

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»

Огай М. А., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Э. Ф., Профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова»

Морозов Ю. А., доцент кафедры фармации

E-mail: moroz52@yandex.ru

all-Russian research and technological Institute of biological industry

Lokarev A. V., leading researcher

e-mail: eko-plus@mail.ru

PMFI – branch of the "Volga"

Ogai M. A., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

NORTH Ossetian state University

Morozov Y. A., PhD., Associate Professor of pharmacy Department

E-mail: moroz52@yandex.ru

Российский Государственный Аграрный Университет - МСХА имени К.А.Тимирязева

Нам Н. Л., доцент кафедры химии

E-mail: namnl@rambler.ru

Russian State Agrarian University - MSHA named after K. A. Timiryazev

Nam N. L., PhD., Associate Professor; Dept. of chemistry

E-mail: namnl@rambler.ru

*Воронежский государственный университет
Сливкин А. И., заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии*

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

*Voronezh state University
Slivkin A. I., head of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology*

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова А. С., ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Belenova A. S., PhD., Assistant Professor; Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

DEVELOPMENT OF SOFT DOSAGE FORM WITH KAMCHATKA CRAB COLLAGENASE AND PROSPECTS OF ITS APPLICATION

**A V. Lokarev¹, M. A. Ogai², E. F. Stepanova², Yu. A. Morozov³, N. L. Nam⁴,
A. I. Slivkin⁵, A. S. Belenova⁵**

¹Federal state budgetary scientific institution

all-Russian research and technological Institute of biological industry

²Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-branch

of the Volgograd state medical University of the Ministry of health of Russia

³Federal state budgetary educational institution of higher education

"North Ossetian state University. K. L. Khetagurova"

⁴Russian state Agrarian University - Moscow state agrarian

University named after K. A. Timiryazev

⁵Federal state budgetary educational institution of higher education

"Voronezh state University"

Abstract. The article is devoted to the development of an optimal dosage form of a proteolytic enzyme based on collagenase for cleansing affected tissues from detritus and exudate.

Enzymes are widely used in many industries, and especially recently, in agriculture. This is due to the technologies of modern livestock and poultry farming, as well as the increased need for new crosses and lines in nutrients and energy. One of the directions is the use of feed enzymes, an actively developing line in the feeding of farm animals, which has shown active growth in recent years. The use of enzymes can reduce the cost of the final product.

Enzymes (enzymes) being proteins that catalyze biochemical processes in the body (also related to proteolytic enzymes) can carry out the splitting of proteins in the feed to peptides, providing fast absorption, and therefore saturation of the animal.

Different classes of enzymes are thus responsible for numerous processes in the living organism. Therefore, the application can be very diverse, including medicine and pharmacy. This range of use of enzymes can give rise to low-waste technologies in their production and use, including in the design of soft dosage forms.

This direction is relevant, since the existing range of soft dosage forms and cosmetics does not always lead to the desired success. Two bases were considered – oleogel and carbopol. Biopharmaceutical studies have shown greater activity of collagenase injected into oleogel. The most optimal concentration was 2%.

Using a rotary viscometer for the oleogel with collagenase under consideration at a constant temperature of 20С, the shear stress and viscosity were determined; according to the calculated data obtained during the experiment, a "viscosity curve" and a "flow curve" were constructed, showing the presence of a hysteresis

loop and an optimal viscosity interval. It is concluded that the developed soft drug form – oleogel with collagenase has pronounced thixotropic properties.

Key words: collagenase, oleogel, carbopol, biopharmacy, detritus, exudates and proteolytic enzyme.

REFERENCES

1. Alekseyev K.V., Suslin S.N. Pharmaceutical Technology. Firm dosage forms. Moscow, Institute of Pharmaceutical Technologies, 2011, 662 p.
2. Wolf M., Ransberger K. Treatment with enzymes. Moscow, Mir, 1976, 232 p.
3. Glosov S.P., Surgery, 1998, № 12, pp. 32-37.
4. Pottery A.M., Kogan A.S., Salganik R.I. Raneva process and immobilized proteolytic enzymes. Novosibirsk, "Science," 1986, 120 p.
5. Labziui Z., Suslina S.N., Journal of RUDN. Medicine series, 2013, № 2, pp. 15-19.
6. Puchkov V.I., Gregory A.V., Gostischev V.K. Problems of Medical Enzymology. Moscow, Medicine, 1970, 270 p.
7. Sharma X., Possibilities of enzymatic cleaning and wound treatment (with special attention to iruxol ointment), 1978, pp. 7-15.
8. Morozov Yu.A., Makieva M.S., Morozova E.V., Olisayev, Scientific statements of the Belthe State University. Medicine series. Pharmacy, 2016, Vol. 35, № 19 (240), pp. 169-175.
9. Pantyuchina, K. I., Losenkova, S. O., Morozov, Yu. A., Morozova, E. V., Olisayev, E. G., Pantyukhin, A. V., Biopharmactic Journal, 2019, Vol. 11, № 5, pp 39-45.
10. Schramm G. Foundations of practical rheology and rheometry. Moscow, Kolos, 2003, 312 p.
11. Pertsev I. M. Gutorov S. A, Zagoriy G. V., Haleeva E. L., Provisor, 2002, № 8, pp. 29-31.
12. Pertsev I.M., Kotenko A.M., Chueshov O.V., Haleeva E.L. Under Ed. Pertseva I.M. Pharmaceutical and biological aspects of ointments. Monograph. Kharkov, NFau "Golden Pages," 2003, 288 p.
13. Arkusha A.A. Diss. cand. pharm. nauk. Kharkiv, 1982, 192 p.
14. Malkin A.J., A.I. Isayev Reology: concepts, methods, applications. St. Petersburg, Profession, 2010, 557 p.