

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ПОЛОВА ЖАННА МИКОЛАЇВНА

УДК: 615.281+ 619:636

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРІЇ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття
наукового ступеня доктора фармацевтичних наук**

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на базі кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
СОКОЛОВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА,
«Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
професор кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
БАРАНОВА ІННА ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувач кафедри товарознавства;

доктор фармацевтичних наук,
БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕННАДІЙ ІЛІЧ,
ПАТ «Фармак», м. Київ,
начальник лабораторії розробки технологій фармацевтичних препаратів Департаменту біотехнології;

доктор фармацевтичних наук, професор
БУШУЄВА ІННА ВОЛОДИМИРІВНА,
Запорізький державний медичний університет,
професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації.

Захист відбудеться «12» квітня 2019 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « » березня 2019 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Інтеграція у світовий економічний простір, інтенсифікація тваринництва, посилений розвиток світового ринку ветеринарних препаратів (ВП), поява на ринку України широкого асортименту ветеринарної фармацевтичної продукції закордонних виробників актуалізували стратегічне значення розвитку ринку ВП. Забезпечення потреб ветеринарної медицини (ВМ) якісними, ефективними ВП є не менш важливим, ніж забезпечення охорони здоров'я лікарськими засобами (ЛЗ), оскільки від цього залежить виробництво в державі повноцінних, безпечних та екологічно чистих продуктів тваринництва, що в свою чергу має важливе соціальне і народногосподарське значення.

Однією з головних проблем ВМ є захворювання репродуктивних органів та молочної залози, що знижують темпи відтворення й продуктивності молочної худоби, а також мають широке поширення. Захворювання діагностують у багатьох країнах світу, в тому числі і на фермах з високою технологічною культурою ведення галузі, а також у господарствах України, незалежно від форми власності та напрямків їх діяльності. Економічний збиток, який спричиняє мастит, складається зі зниження молочної продуктивності, показників санітарної якості молока і молочних продуктів, передчасного вибраковування корів, порушення репродуктивної функції тварин, витрат на організацію і проведення протимаститних заходів. Крім цього, молоко корів, хворих на мастит, часто є причиною харчових отруєнь людей, тому що воно зазвичай містить патогенні мікроорганізми або їх токсини.

Найпоширенішими методами терапії маститу великої рогатої худоби (ВРХ) є застосування антибіотиків. Однак, їх надмірне нецільове та безконтрольне використання стало причиною розвитку резистентності патогенних мікроорганізмів до протимікробних препаратів. В Україні темпи формування та поширення стійких до антимікробних препаратів мікроорганізмів мають безпрецедентний та неконтрольований характер.

На теперішній час у світі зріс інтерес до розробок та застосування препаратів з сріблом та міддю. Це зумовлено комплексом терапевтичних властивостей, притаманних цим металам: широким спектром антимікробної і противірусної дії, імуномодуючими властивостями, відсутністю стійкості більшості патогенних мікроорганізмів, відсутністю даних про алергізацію.

На сучасному фармацевтичному ринку України відсутні препарати цитратів срібла та міді для ВМ, що відкриває широкі можливості для розробки складу та технології вітчизняних ветеринарних лікарських засобів (ВЛЗ) з даними сполуками.

Препарати срібла та міді, на відміну від антибіотиків, не викликають селекцію резистентних штамів мікроорганізмів, що допоможе у вирішенні проблеми лікування інфекційних процесів, викликаних антибіотикостійкими мікробними асоціаціями. Саме тому актуальним є питання розробки вітчизняних антимікробних ВП з цитратами металів (срібла та міді) для профілактики та лікування маститу у ВРХ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0115U001530), тема дисертаційного дослідження затверджена Вченою Радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (протокол № 5 від 28.10.2014 р.) та проблемною комісією «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 89 від 18.02.2015 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження було обґрунтування методологічних підходів щодо розробки складу, технології та доцільності виробництва лінійки оригінальних вітчизняних лікарських препаратів (ЛП) антимікробної дії з цитратами срібла та міді для застосування у ветеринарії.

Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

- проаналізувати та узагальнити дані наукових інформаційних джерел щодо лікування та профілактики захворювання на мастит ВРХ та сучасного стану розробки протимаститних ВП в епоху антибіотикорезистентності;
- провести маркетингові та фармакоекономічні дослідження сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку ВП в межах сегменту протимаститних засобів;
- розробити методологічні принципи фармацевтичної розробки (ФР) ВП антимікробної дії у різних лікарських формах (ЛФ) з цитратами срібла (ЦС) та міді (ЦМ);
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад та технологію ВП з антимікробними властивостями у формі розчину для ІЗ для лікування субклінічного маститу (СМ) у ВРХ;
- науково обґрунтувати склад і технологію крему антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад і технологію антисептичного розчину для обробки дійок та вимені ВРХ у формі спрею;
- визначити необхідні фармакотехнологічні показники якості, валідувати методики кількісного визначення діючих речовин та розробити проекти методик контролю якості (МКЯ) на створені ВП;
- обґрунтувати та експериментально розробити промислову технологію виробництва ВП у формі розчину для ІЗ, крему та спрею для нашкірного застосування, провести їх валідацію у промислових умовах ТОВ «Бровафарма»;
- провести дослідження стабільності, визначити раціональний тип упаковки, умови і термін зберігання розроблених ВП;
- на основі аналізу та узагальнення спектру проведених фармакологічних досліджень розроблених ВП у різних ЛФ довести їх специфічну активність та безпечність застосування.

Об'єкти дослідження – срібла цитрат, міді цитрат, декспантенол, L - аргінін, допоміжні речовини (ДР), модельні зразки ВП, розчин для ІЗ «Аргоцид», крем «Аргоцид К», спрей «Аргоцид - мідь».

Предмет дослідження – обґрунтування методологічних підходів щодо створення ВП з ЦС та ЦМ антимікробної дії, а саме: розчину для ІЗ для лікування СМ у ВРХ «Аргоцид»; крему для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ «Аргоцид К» і антисептичного розчину для обробки дійок та вимені ВРХ у формі спрею «Аргоцид - мідь».

Методи дослідження. При вирішенні окреслених у роботі завдань були використані такі методи дослідження: загальнонаукові (аналіз, узагальнення); органолептичні (колір, запах, однорідність тощо); фармако-технологічні та фізико-хімічні (розчинність, термостабільність, методи ідентифікації та кількісного визначення АФІ (активних фармацевтичних інгредієнтів) та ДР (потенціометричне визначення рН, високоефективна рідинна хроматографія); структурно-механічні (в'язкість, механічна стабільність тощо); мікробіологічні (стерильність, визначення ефективності антимікробної дії, антимікробних консервантів та вивчення мікробіологічної чистоти); біологічні (специфічна фармакологічна активність і нешкідливість розроблених препаратів); математичні (статистична обробка результатів). Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ) з використанням прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі уперше запропоновано методологію ФР оригінальних ВЛП антимікробної дії з СЦ та МЦ для застосування у ветеринарії.

Обґрунтовано і гармонізовано з настановами Європейського Союзу основні аспекти виготовлення ВП. На підставі проведеного аналізу встановлено основні показники якості досліджуваних ВП і базові принципи їх технології.

Вперше побудований загальний системний підхід до розробки оптимального складу та технології лінійки оригінальних ВП для профілактики та терапії СМ ВРХ.

Вперше теоретично і експериментально обґрунтовано склад, раціональну технологію та методи стандартизації антимікробного розчину в ампулах та флаконах для ІЗ для лікування СМ у ВРХ «Аргоцид».

Вперше з використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та фармакологічні властивості розробленого препарату. Обґрунтовано вибір АФІ (СЦ та декспантенолу) у складі комбінованого ВП; експериментально підтверджено вибір стабілізатора повідону у складі стерильного розчину; обґрунтовано вибір параметрів технологічного процесу виробництва стерильного розчину для ІЗ. Вивчено вплив режимів приготування і порядку введення компонентів в розчин на стабільність препарату; доведено сумісність фільтруючого матеріалу з розчином на основі СЦ та обрано оптимальні параметри фільтрації. Досліджено вплив кисню повітря на стабільність розчину. Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розробленого засобу.

Фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність та біологічну нешкідливість препарату «Аргоцид».

Вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку складу, раціональної технології та методів стандартизації крему для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ «Аргоцид К». Із використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого препарату.

Експериментально підтверджено вибір складу поверхнево-активних речовин (ПАР) при ФР крему з СЦ. Обґрунтовано вибір параметрів технологічного процесу виготовлення крему із СЦ «Аргоцид К». Вивчена реологічна поведінка ВП у ЛФ крем. Встановлено, що найбільш прийнятним рівнянням плинину м'якого ЛЗ «Аргоцид К» є рівняння реологічного плинину, що враховує непропорційність між швидкістю та напругою зсуву – рівняння за Кессоном.

Вперше фармакологічними дослідженнями встановлено, що препарату «Аргоцид К» притаманна протизапальна та репаративна дія. Доведено безпечність та нешкідливість розробленого препарату. Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розробленого засобу.

Вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку складу, раціональної технології та методів стандартизації антисептичного розчину для обробки дійок та вимені ВРХ у формі спрею «Аргоцид - мідь».

Вперше з використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого препарату. Обґрунтовано вибір складу препарату. Вперше у складі ВП застосовано полікватерніум 10 (плівкоутворювач). Вивчено вплив режимів приготування і порядку введення компонентів у розчин на стабільність препарату на основі СЦ та МЦ; доведено сумісність фільтруючого матеріалу з розчином на основі СЦ і МЦ та обрано оптимальні параметри фільтрації.

На підставі мікробіологічного скринінгу доведено антимікробну дію спрею «Аргоцид - мідь» для застосування у ветеринарії.

Вдосконалено та уточнено наукові дані щодо аналізу підходів до ціноутворення на ВП протимаститної дії (визначення собівартості) та економічної доступності іноземних та вітчизняних ВП протимаститної дії у 2012-2016 рр. (аналіз динаміки показників індексів цін, коефіцієнтів ліквідності та адекватності платоспроможності цін). Вперше проведено розрахунки прогностичної собівартості запропонованих до впровадження у виробництво нових ВП на основі СЦ та МЦ у ЛФ крем, розчин для ІЗ та спрей.

Визначено види первинного пакування, встановлено умови зберігання і терміни придатності розроблених ЛФ.

Розроблено проекти технологічного регламенту та МКЯ на оригінальні ВП «Аргоцид», «Аргоцид К», «Аргоцид - мідь».

Наукова новизна захищена 3 патентами на корисну модель: від 11.09.2017 № 119231 «Антимікробний засіб у вигляді інтрамамарного розчину для лікування маститів у великої рогатої худоби»; від 25.10.2017 № 120437 «Крем антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої

худоби»; від 25.01.2018 №122969 «Антисептичний розчин для обробки дійок та вимені великої рогатої худоби».

Наукова новизна результатів підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір: № 81208. Монографія «Розробка протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності: сучасний стан проблеми та перспективи»; заявка №81928 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018; № 81209; Монографія «Впровадження принципів GMP у промислове виробництво ветеринарних препаратів в Україні», заявка №81929 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018; Методичні рекомендації «Промислове виготовлення крему антимікробної дії з срібла цитратом для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби» – заявка №81930 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексних фармако-технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень запропоновано для практичної ВМ та фармації лінійку ВП для профілактики та терапії СМ ВРХ антимікробної дії з ЦС та ЦМ.

Обґрунтовано склад і розроблено оптимальну технологію розчину для ІЗ, спрею та крему для нашкірного застосування.

Розроблено методологічні принципи ФР ЛП антимікробної дії з ЦС та ЦМ, для застосування у ветеринарії, який може бути використаний при розробці промислової технології ВП у рідкій та м'якій ЛФ.

Розроблено та обґрунтовано вибір технологічного процесу промислового виробництва стерильного розчину для ІЗ під умовною назвою «Аргоцид» в ампулах та флаконах; крему для нашкірного застосування під умовною назвою «Аргоцид К»; антисептичного розчину під умовною назвою «Аргоцид - мідь». Затверджено та апробовано в промислових умовах ТОВ «Бровафарма» проекти МКЯ та технологічних регламентів на виробництво створених ВП (акти апробації від 05.09.2017 р.; 15.08.2017 р.; 25.09.2017 р.;).

Технологія розроблених ВП впроваджена у промислове виробництво ТзОВ «Бровафарма» (акт впровадження від 05.09.2017 р.; 25.09.2017 р.) та включена до перспективного плану впровадження ТзОВ «Бровафарма» на 2019 - 2021 роки.

Запропоновано раціональні види упаковки, визначено умови зберігання та встановлено терміни придатності препаратів.

Розроблено та затверджено вченою радою фармацевтичного факультету НМУ імені О. О. Богомольця (протокол №9 від 14.06.2018 р.) монографії: «Розробка протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності: сучасний стан проблеми та перспективи» та «Впровадження принципів GMP у промислове виробництво ветеринарних препаратів в Україні», що впроваджені у навчальний процес Львівського державного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького (акти впровадження від 17.04.2018 р.).

Розроблено методичні рекомендації: «Промислове виготовлення крему антимікробної дії з срібла цитратом для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби», які впроваджені у навчальний процес Львівського державного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького (акт впровадження від 17.04.2018 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджено у навчальний процес кафедр: заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 12.02.2018 р.), технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 23.02.2018 р.), управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 22.02.2018 р.), аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 20.03.2018 р.), кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 15.03.2018 р.), кафедри фармакології та токсикології Львівського державного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького (акт впровадження від 17.04.2018 р.); кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 27.02.2018 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 27.03.2018 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 18.04.2018 р.); кафедри фармакології та токсикології Національного університету біоресурсів і природокористування України (акт впровадження від 13.12.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо автором визначено мету дослідження, завдання для її досягнення та шляхи її реалізації, методологію досліджень; здійснено планування усіх експериментальних робіт. Також дисертантом:

- вивчено, проаналізовано й узагальнено сучасні дані наукової літератури за напрямком досліджень;
- проведено маркетингові та фармакоекономічні дослідження сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку ВП в межах сегменту протимаститних засобів;
- проведено експериментальну роботу за темою дисертації і науковий аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень;
- теоретично та експериментально обґрунтовано і розроблено склад і технологію антимікробного розчину в ампулах та флаконах для ІЗ для лікування СМ у ВРХ «Аргоцид»; крему антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ «Аргоцид К»; антисептичного розчину у вигляді спрею «Аргоцид - мідь», призначеного для профілактичної обробки дійок та вимені ВРХ;
- розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на кожен зі створених ВП;
- узагальнено результати експериментальних досліджень із вивчення фармакологічної активності та нешкідливості розроблених ВП.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, виконано автором самостійно.

З наукових праць, опублікованих у фахових наукових виданнях у співавторстві (за списком опублікованих праць за темою дисертації), дисертантом визначені методологія і методи дослідження, взято участь у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, проведено аналіз і узагальнення одержаних результатів, підготовлені матеріали до друку.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження: Соколова Л. В., Алмакаєва Л. Г., Немченко А. С., Гладух Є. В., Серединська Н. М., Каплуненко В. Г., Негода Т. С., Назаркіна В. М., Кухтенко Г. П., Сімонян Л. С., Долайчук О. П.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

Соколова Л. В. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології отримання фітосубстанцій методом ліофілізації», м. Харків, 2012 р.; Алмакаєва Л. Г. «Розробка складу і стандартизація технології парентеральних та рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот», м. Харків, 2008 р.; Немченко А. С. «Основні напрямки вдосконалення ціноутворення і організаційно-економічної діяльності торгівельно-виробничих структур фармацевтичного ринку», м. Харків, 1992 р.; Гладух Є. В. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха», м. Харків, 2004 р.; Серединська Н. М. «Кардіотоксичні ефекти при дії фосфорорганічних сполук та шляхи їх фармакологічної корекції», м. Київ, 2006 р.; Каплуненко В. Г. «Прогнозирование характеристик трещиностойкости теплоустойчивых сталей с учетом влияния размеров образцов», г. Киев, 1994 г.; Негода Т. С. «Комплексні маркетингові дослідження ринку препаратів для лікування гіпертонічної хвороби» м. Київ, 2012 р.; Назаркіна В. М. «Наукове обґрунтування аспектів управління соціально-трудовими відносинами у фармацевтичній галузі», м. Київ, 2002 р.; Кухтенко Г. П. «Розробка складу та технології крему з метилпреднізолону ацепонатом», м. Харків, 2013; Сімонян Л. С. «Науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичної допомоги хворим на грип за умов медичного страхування», Харків, 2014 р.; Долайчук О. П. «Глікопротеїни крові і репродуктивна здатність організму тварин за використання в раціонах сої нативної та генетично модифікованої» 2014 р.

Постановка мети та завдань проведені разом із науковим консультантом.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні і методичні положення, практичні результати дисертаційного дослідження викладено та обговорено на науково-практичних заходах: I Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2014); Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я (Київ, 2015); II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); I науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика:

проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016); CV Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2016); II International scientific and practical conference «Medicine, Pharmacy, Health – 2017» (Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 2017); CI науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя»: наука, освіта, практика» (Харків, 2017); Міжнародній науково - практичній конференції «Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє» (Харків, 2018); II Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних, алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2018); International scientific conference «Advances of science» (Karlovy Vary - Kyiv, 2018); 3rd International scientific congress of scientists of Europe and Asia (Vienna - Austria, 2018); II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 54 наукові праці, у тому числі 28 наукових статей у фахових виданнях (9 з них одноосібні), 9 з яких опубліковані у закордонних фахових виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз; 1 з яких опублікована у виданні, що індексується базою даних Scopus; 2 монографії та 1 методичні рекомендації; 16 тез доповідей на науково-практичних конференціях; 3 патенти на корисну модель; 3 свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна роботи викладена на 574 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 364 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів і методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-7), загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 90 таблицями та 59 рисунками. Список використаних джерел містить 501 найменування, з них 294 кирилицею та 207 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, сформульовано мету та основні завдання дисертаційних досліджень, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо впровадження результатів дисертаційної роботи, а також структура роботи.

У **розділі 1 «Розробка протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності: сучасний стан проблеми та перспективи»** проаналізовано та узагальнено сучасні дані наукової літератури щодо патогенетичних особливостей (етіології, патогенезу та клінічних проявів) та основних напрямків терапії та профілактики маститу ВРХ. Встановлено визначну роль мікробного фактору у розвитку маститної патології ВРХ. Основні

мікроорганізми, що викликають інфекційний мастит: *S. aureus*, *E. coli*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* та *S. uberis* – потрапляють зазвичай галактогенним шляхом.

Проаналізовано останні наукові досягнення щодо створення ВП протимаститної дії. Зазначено, що система захисту тварин, яка базувалась на вакцинації та використанні антибіотиків, впевнено втрачає ефективність. Все частіше з'являються штами мікроорганізмів з множинною антибіотикорезистентністю, яка формується за короткий період часу.

Представлено сучасні підходи до ФР ВП та обґрунтовано необхідність розширення асортименту ВЛЗ антимікробної дії.

Узагальнено дані літератури щодо антимікробної дії препаратів срібла та міді, котрі на відміну від антибіотиків, не викликають селекцію резистентних штамів мікроорганізмів, що можливо частково вирішить проблему лікування інфекційних процесів, викликаних антибіотикостійкими мікробними асоціаціями. З'ясовано, що сучасний фармацевтичний ринок України ВП обмежений декількома найменуваннями препаратів срібла та міді для гуманної медицини, що відкриває широкі можливості для розробки складу та технології вітчизняних антимікробних ВЛЗ. Результати проведеного огляду літератури підтверджують актуальність, своєчасність та важливість дисертаційної роботи щодо експериментального обґрунтування складу та технології ЛП антимікробної дії для застосування у ветеринарії з цитратами металів (срібла та міді).

У розділі 2 «Обґрунтування загальної концепції і методів досліджень» викладено загальну методику досліджень, яка відображає сутність роботи та полягає у виконанні низки наукових завдань з метою розробки оригінальних ВП для профілактики та лікування маститу у ВРХ. Обґрунтована методика базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, мікробіологічних, технологічних та біологічних досліджень. На рис. 1 наведена запропонована нами методологія ФР ВП антимікробної дії з СЦ та МЦ у різних ЛФ.

Представлено об'єкти досліджень, з'ясовані властивості АФІ та ДР, що входять до складу ЛП антимікробної дії для застосування у ветеринарії. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, мікробіологічних, технологічних та біологічних досліджень, що були використані під час розроблення складу, технології та оцінки якості ВП.

Дослідження проведено згідно договорів про співпрацю з науковими та навчальними установами України. *Фізико-хімічні, біофармацевтичні, технологічні*: в науково-дослідній лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів при Національному фармацевтичному університеті, м. Харків; в лабораторії аналізу, якості і стандартизації ЛП Державного підприємства "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції", м. Харків. *Мікробіологічні*: в Інституті мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного Національної академії наук України, м. Київ. *Доклінічні*: в Інституті фармакології і токсикології Національної академії медичних наук України, м. Київ; в Інституті біології тварин Національної академії аграрних наук України, м. Львів; в Харківській державній зооветеринарній академії, смт. Мала Данилівка, Харківська обл.; випробувальному центрі Інституту тваринництва Національної академії аграрних наук України, смт. Кулиничі, Харківська обл.

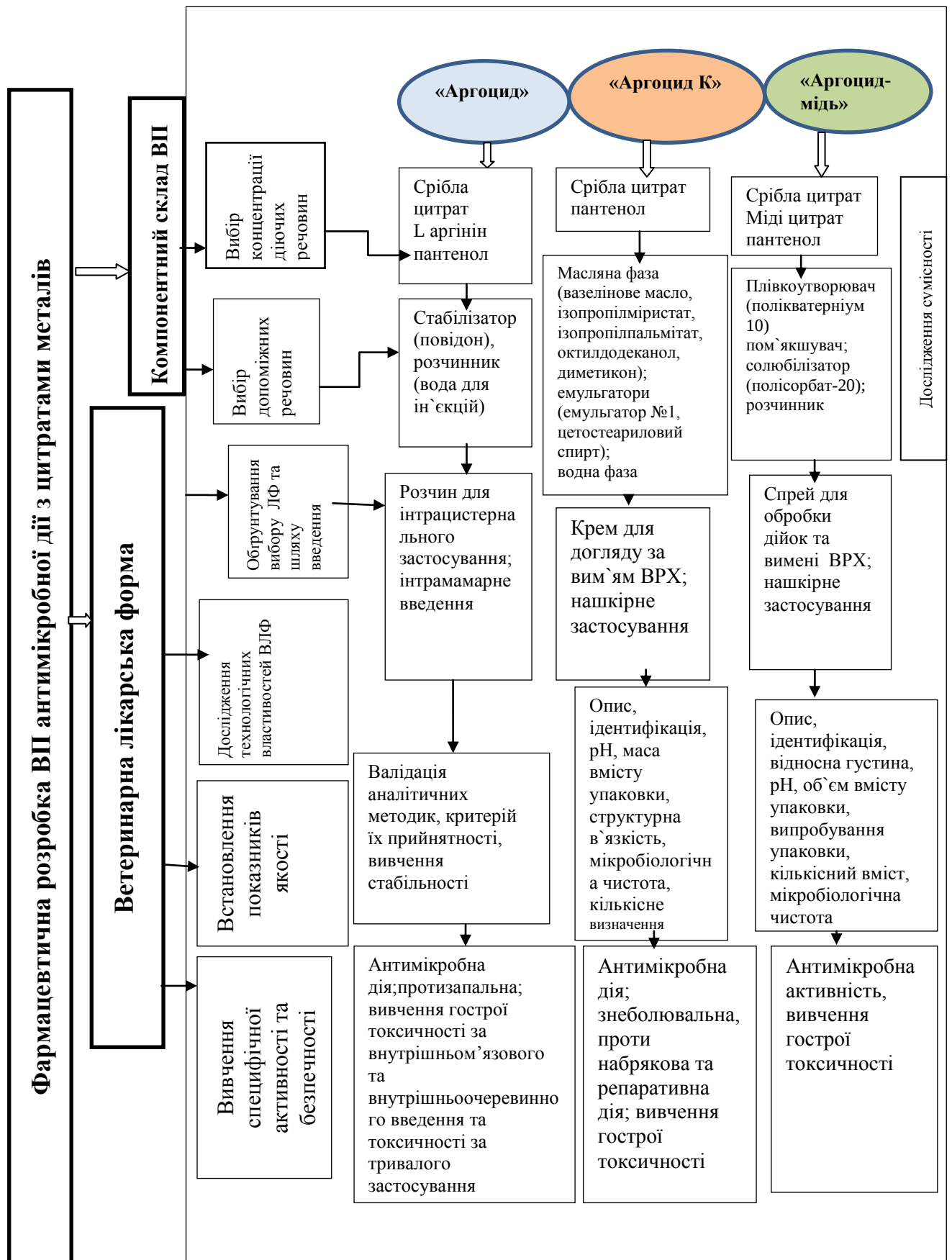


Рис. 1 Запропонована методологія ФР ВП антимікробної дії зі срібла та міді цитратами у різних ЛФ (початок)

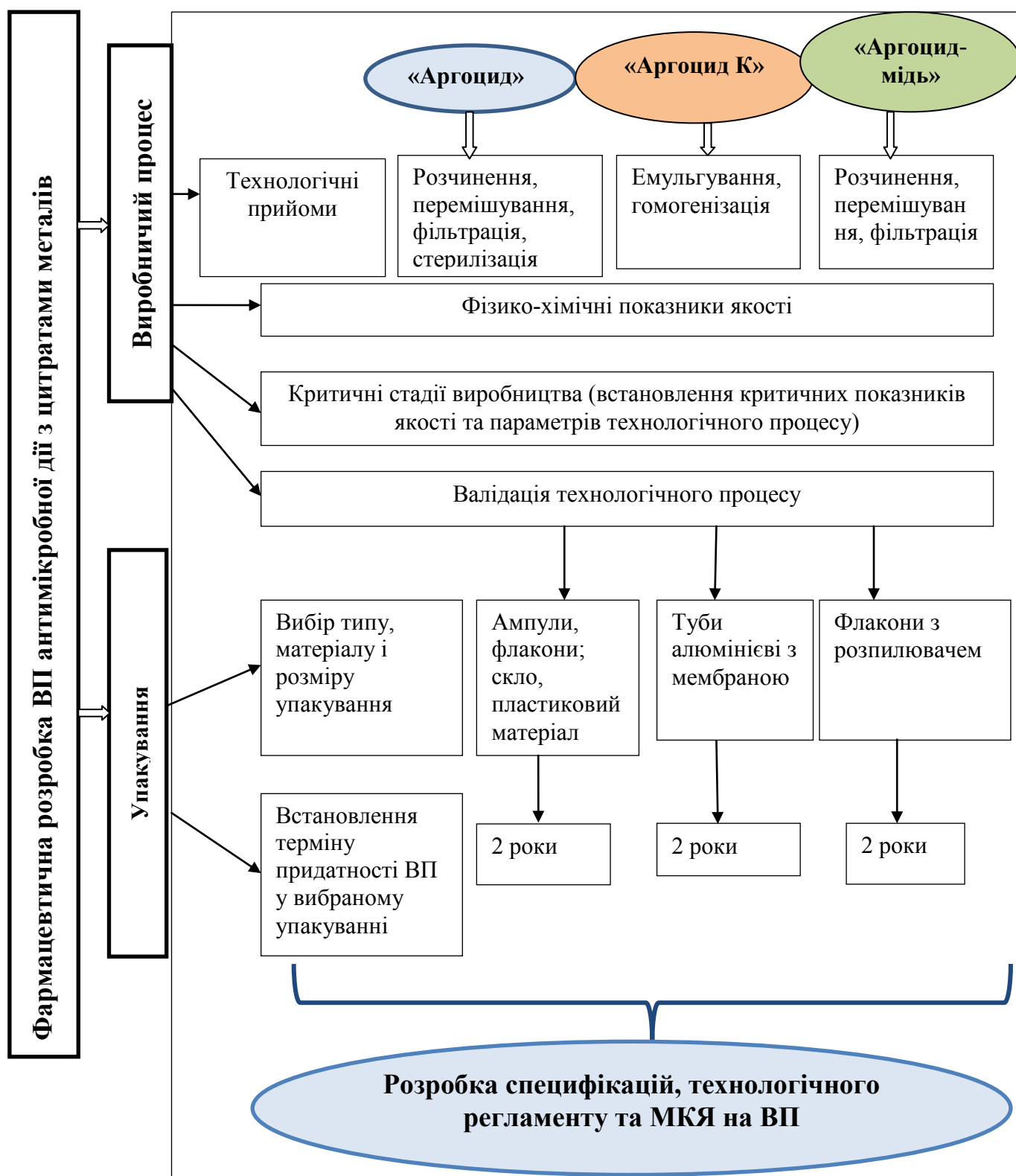


Рис. 1 Запропонована методологія ФР ВП антимікробної дії зі срібла та міді цитратами у різних ЛФ (продовження)

У розділі 3 «Маркетингові та фармакоєкономічні дослідження сучасного стану вітчизняного ринку ветеринарних препаратів в межах сегменту протимаститних засобів» наведено результати маркетингових та фармакоєкономічних досліджень вітчизняного ринку ВП.

Проаналізовано та висвітлено питання державного регулювання виробництва ВП в Україні. Встановлено, що виробництво ВП згідно вимог GMP (належної виробничої практики) в нашій державі знаходиться на стадії імплементації.

Представлені маркетингові дослідження ринку ВП для лікування акушерсько-гінекологічних захворювань ВРХ. Зареєстровані ВП для застосування в гінекології представлені 5 групами за АТС vet – класифікацією: найбільша частка належить групі QJ51- антибактеріальні ВП для інтрацистернального / інтрамамарного введення (33 найменування), а також групі QG01- антибактеріальні та антисептичні ВП для застосування в гінекології (22). І лише одним найменуванням представлені препарати по догляду за вим'ям та ділками (QG52).

Проведено маркетинговий аналіз ринку ВП, що застосовуються при лікуванні та профілактиці маститу ВРХ. Встановлено, що препарати належать до групи – QJ51 – антибактеріальні препарати для ІЗ. Станом на 01.03.2017 р. на ветеринарному ринку країни було зареєстровано 46 торговельних найменування протимаститних ВП. За досліджуваний період на ринку ВП, які застосовуються в лікуванні маститу ВРХ, спостерігалось повне домінування ЛЗ вітчизняних виробників, що вказує на сприятливі умови для виробництва даної категорії ліків.

Аналіз ВП за країнами виробниками показав, що співвідношення вітчизняних компаній-виробників до іноземних становить 81,4% до 18,6%. Лідерами серед вітчизняних є ТОВ Бровафарма – 10 торгових найменувань ЛЗ (з урахуванням форм випуску); ХГБФ та О.Л.КАР. по 5 торговельних найменувань (рис.2).

Проведено аналіз асортименту груп протимаститних препаратів (ПП) за формами випуску. Аналіз препаратів протимаститної дії за ЛФ показав, що переважну більшість асортименту (48,84%) формують суспензії для ІЗ (рис. 3). При аналізі асортименту ПП безумовними лідерами є ЛЗ у м'яких формах випуску, а саме суспензії для ІЗ (48,84%); мазі (25,58%); гелі (16,28%) та креми (9,3%).

Здійснено аналіз показників індексів цін (I_p) на ВП протимаститної дії за 2012-2016 рр. Розрахований середній індекс цін на ВП для лікування маститу корів за 2012-2016 рр. склав 1,22. Тобто, у середньому за останні п'ять років ціни на протимаститні ВП зросли майже на 25%.

Проведено аналіз I_p за 2012-2016 рр. на ПП за виробниками (рис. 4). Спостерігається суттєве підвищення цін на аналізовану групу препаратів у 2015 р. (при цьому ціни на імпорتنі ЛЗ зросли майже на 60%). Ціни у цей період вважаємо необґрунтовано завищеними, оскільки були закладені валютні ризики при стабілізації курсу валюти у 2016 р.

Розраховано коефіцієнти ліквідності препаратів для лікування і профілактики маститу ВРХ за період з 2012-2016 рр. (рис.5). При цьому середні значення показників ліквідності цін (C_{liq}) не перевищували 0,5, що є найбільш прийнятним з точки зору доступності. C_{liq} для іноземних ВП протимаститної дії збільшився у середньому на 0,053, для вітчизняних препаратів – на 0,049. У цілому показники C_{liq} для ПП у динаміці не перевищували максимально припустимого значення, що вказує на стабільний рівень конкуренції у даному сегменті ринку. Розроблені препарати є конкурентоспроможними за ціною і за умов здійснення виваженої цінової політики матимуть перевагу на ринку та сприятимуть задоволенню потреби.

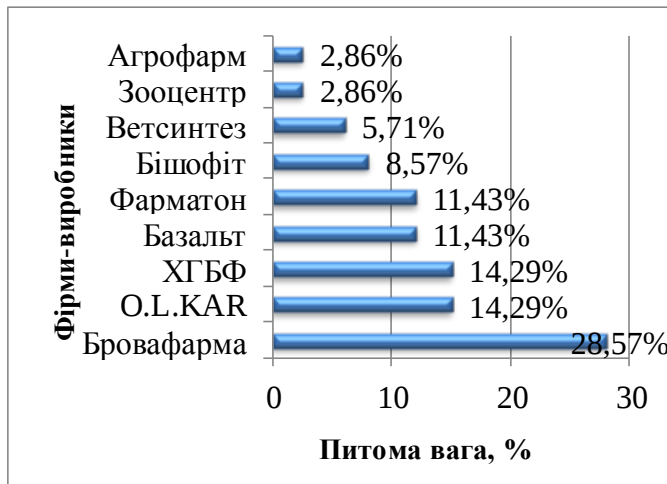


Рис. 2 Аналіз пропозиції протимаститних ВЛЗ за вітчизняними фірмами-виробниками (станом на грудень 2016 року)

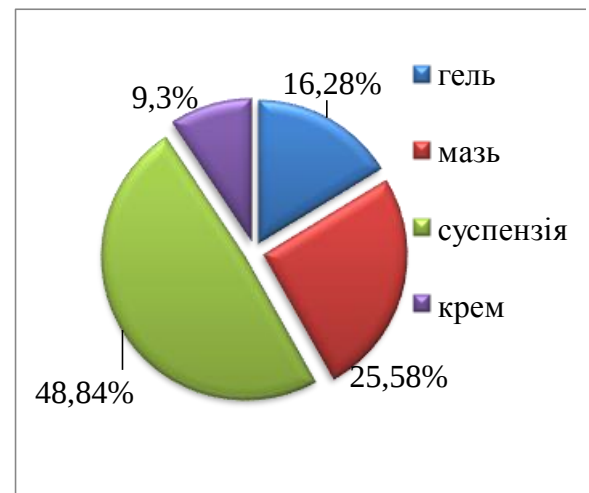


Рис. 3 Аналіз асортименту ветеринарних протимаститних ЛЗ за ЛФ

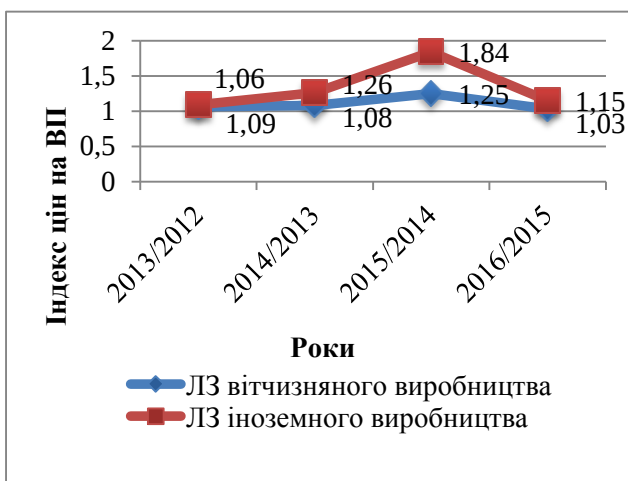


Рис. 4 Аналіз індексів цін на протимаститні ВП вітчизняного та іноземного виробництва (2012-2016 рр.)

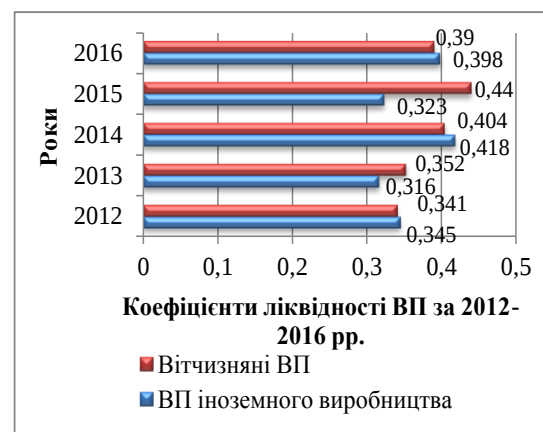


Рис. 5 Динаміка коефіцієнтів ліквідності ВЛЗ за 2012-2016 рр.

У розділі 4 «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології ветеринарного препарату з антимікробними властивостями у формі розчину для інтрацестерального введення «Аргоцид» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу та технології комбінованого стерильного розчину для лікування СМ ВРХ.

Обґрунтовано вибір АФІ у складі ВП: концентрацію СЦ було обрано на основі мікробіологічних досліджень, декспантенолу та L –аргініну на основі літературних даних. Досліджено фізико-хімічні властивості АФІ: 0,1% розчин СЦ (рН 2,5) стабільний у розчинах з рН < 7,0. рН 5% розчину декспантенолу

знаходиться в інтервалі 9,0-10,5, однак він стабільний і в слабкокислих розчинах. Розраховано ступінь дисоціації L – аргініну: максимальне значення досягається при значеннях рН > 6,0. Визначено оптимальні межі рН для комбінованого препарату на основі СЦ, які знаходяться в інтервалі від 6,0 до 7,0 (відповідає значенню рН свіжого молока 6,4-6,7).

Для корегування рН розчину використано аргінін в різних концентраціях. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Залежність показників якості розчину на основі СЦ від концентрації аргініну

Кількість аргініну, %	Показники якості, згідно аналітичної документації				
	рН розчину (6,0-7,0)	Опис (безбарвний, прозорий розчин)	Кількісний вміст, %		
			Іони срібла (не менше 0,090)	Аргінін (4,94-5,46)	Декспантенол (4,75-5,25)
2,5	4,52 ±0,01	+	0,098±0,001	5,25±0,02	5,00±0,02
3,5	5,00±0,03	+	0,099±0,001	5,27±0,01	5,10±0,04
4,5	6,00±0,02	+	0,097±0,002	5,20±0,05	4,99±0,03
5,0	6,21 ±0,02	+	0,099±0,001	5,32±0,01	5,00±0,04
5,2	6,52±0,04	+	0,096±0,003	5,20±0,05	5,01±0,03
6,0	7,20±0,02	завись -	0,081±0,001	5,25±0,04	4,98±0,04

Примітка: + відповідає; - не відповідає; Р±95%, n=5

Встановлено, що показники якості розчину з рН від 6,0 до 7,0 відповідають критеріям, які встановлені в проекті аналітичної документації. Однак, підтримка певного рівня рН розчину виявилась недостатньо ефективно для запобігання нестабільності СЦ у складі ЛФ протягом тривалого часу, тому метою подальших досліджень був підбір ДР для підвищення стабільності розчину і, отже, збільшення терміну придатності препарату.

Для стабілізації розчину на основі СЦ використано високомолекулярну сполуку – повідон К 16-18. З даних таблиці 2 видно, що використання повідону в концентрації 15% дозволяє отримати прозорі безбарвні розчини з рН 6,5, з допустимим рівнем кількісного вмісту АФІ.

Однак, результати з підбору компонентного складу не дозволили встановити передбачуваний термін зберігання не менше 12 місяців.

Наступним етапом було проведення експерименту з метою вивчення стабільності обраної комбінації АФІ після зміни її концентрації в розчині. Дослідження проводили на основі аналізу результатів спостереження за стабільністю зразків, отриманих двома способами. За першим способом отримували ВП, який являє собою два стерильних розчини, що змішуються перед введенням в одному шприці-тубі для ІЗ. В одну ємність (ампулу) вміщували розчин СЦ

стерильний, стабілізований повідоном – ампула А. До складу другого розчину входили декспантенол і L - аргінін – ампула В, в дозах, наведених у таблиці 3.

Таблиця 2

**Залежність показників якості розчинів від кількості повідону
в процесі зберігання**

Кі- лькі- сть по- відон- у	Трива- лість збері- гання	Показники якості згідно аналітичної документації					
		Опис (про- зора рідина світло- жовто- го ко- льору)	Прозо- рість (має бути прозо- рим)	рН (6,0-7,0)	Кількісний вміст, %		
					Іони срібла (не менше 0,090)	Аргінін (4,94- 5,46)	Декспан- тенол (4,75- 5,25)
5,0	0 міс.	+	+	6,51±0,1	0,100±0,001	4,96±0,02	5,00±0,01
	3 міс.	-	завись	6,5±0,2	0,084±±0,004	5,30±0,01	4,99±0,03
	6 міс.	-	завись	6,5±0,1	0,081±±0,003	5,25±0,03	4,98±0,02
10,0	0 міс.	+	+	6,48±0,3	0,099±0,001	5,29±0,01	5,02±0,01
	3 міс.	+	+	6,5±0,2	0,098±0,001	5,28±0,01	5,00±0,02
	6 міс.	-	завись	6,46±0,1	0,083±0,002	5,27±0,02	4,99±0,01
15,0	0 міс.	+	+	6,47±0,1	0,099±0,001	5,25±0,01	5,1±0,01
	3 міс.	+	+	6,5±0,2	0,100±0,001	5,23±0,02	5,08±0,01
	6 міс.	+	+	6,5±0,1	0,099±0,002	5,22 ±0,03	5,07±0,01

Примітка: + відповідає; - не відповідає; Р±95%, n=5

Таблиця 3

Кількісний склад розчинів А і В в ампулах та змішаного розчину

Об'єкт	Компонентний склад	Вміст		
		10 мл	20 мл	Мг/мл
Ампула А	Повідон	1,500 г		150,0
	Розчин срібла цитрата 0,1 %, в т.ч. іонів срібла	5 мл 0,010 г		1,0
Ампула В	L - Аргінін	0,520 г		52,0
	Декспантенол	0,500 г		50,0
	Вода для ін'єкцій	до 10 мл		-
Змішаний розчин	Повідон		1,500 г	75,0
	Срібло (у вигляді цитрату)		0,010 г	0,5
	L - Аргінін		0,520 г	26,0
	Декспантенол		0,500 г	25,0
	Вода для ін'єкцій		до 20 мл	-

Такий поділ компонентів обумовлений їх кислотною або лужною природою. Були вивчені показники якості зразків ампул А і В, а також змішаного розчину обох ампул в одному шприці-тубі, результати відображені у таблиці 4.

Як видно з даних таблиці 4, кількісний вміст АФІ та ДР в змішаному розчині у відсотковому вираженні вдвічі нижче, ніж не в змішаному, однак разова доза композиції АФІ залишилася незмінною.

Таблиця 4

Дослідження показників якості розчинів в ампулах А і В та змішаного розчину

Об'єкт дослідження	Показники якості					
	Кількісний вміст			Опис *	прозорість (повинен бути прозорий)	рН
	АФІ	критерії прийнятності, мг/мл	результат			
Ампула А	іони срібла	не менше 0,9	0,98±0,01	+	+	2,37±0,01
Ампула В	аргінін	49,4 - 54,6	52,7±0,1	+	+	11,05±0,01
	декспантенол	47,5 - 52,5	50,3±0,2			
А + В (змішаний розчин)	іони срібла	не менше 0,45	0,49±0,01	+	+	6,48±0,02
	аргінін	24,7 - 27,3	24,3±0,2			
	декспантенол	23,7 - 26,3	25,1±0,1			

Примітка: + відповідає; Р±95%, n=5; * прозора рідина світло-жовтого кольору

Нами також були спрогнозовані ризики для стабільності запропонованих складів через деструкції внутрішнього шару скла ампули, викликані кислим або лужним рівнем рН розчинів А і В. Це може призвести до утворення механічних включень, а також бути причиною деструкції або зміни властивостей АФІ або розчинів А і В. У разі виникнення цих змін якості отриманого ВП не буде відповідати регламентованим критеріям.

Для спостереження за стабільністю препарату були напрацьовані три серії зразків складу А в ампулах скляних і три серії зразків складу В в аналогічних контейнерах. Також вважали за доцільне приготувати розчини за другим способом, який відрізнявся тим, що розчин готували одразу з такими ж концентраціями всіх компонентів, як в змішаному розчині А + В, при цьому зберігалось вибране співвідношення діючих речовин, наведене у таблиці 4.

Результати контролю стабільності серій, приготованих за першим і другим способом, у процесі зберігання при температурі 25 ± 2 °С (довгострокові випробування) дозволили зробити висновок про те, що всі зразки, виявили стабільність протягом зберігання.

Однак, при температурі 40 ± 2 °С (прискорені випробування) в ампулі А на 9 місяці зберігання з'явилась зависть. Визначено, що кращим способом є другий.

Цей спосіб також більш зручний у виробництві, крім того, продукт готовий до використання і не вимагає проведення додаткових маніпуляцій перед застосуванням.

Вивчено вплив режимів приготування і порядку введення компонентів в розчин на стабільність препарату «Аргоцид».

Визначено оптимальні параметри технологічного режиму приготування ВП: температура розчинення 20-22 °С; час перемішування від 10-15 хвилин; інтенсивність перемішування від 150-200 сек⁻¹.

Досліджено сумісність фільтруючого матеріалу з ВП. Доведено, що при фільтрації ВП «Аргоцид» для досягнення більшої ефективності необхідно комбінувати попередню фільтрацію крізь мембрани з порогом затримання 0,8 мкм та стерилізуючу фільтрацію – через мембрани з порогом затримання 0,2 мкм. Для фільтрації ВЛЗ «Аргоцид» рекомендована фільтрація розчину через фільтри з матеріалів: поліефірсульфон (типу «PROPOR PES»), капрон (типу «МІФІЛ»), нейлон (типу «Ultipor N66»).

Експериментально підтверджено, що використання азоту для газового захисту дозволяє запобігти деструктивному впливу кисню повітря і зберегти стабільність ВП «Аргоцид» протягом усього терміну зберігання.

Досліджено вплив первинної упаковки на показники якості препарату «Аргоцид». Встановлено, що пластмасові контейнери місткістю 10 мл з поліетилену марки Pharmalene®, скляні ампули з жовтогарячого скла та флакони по 50 мл з поліетилену низької щільності марки Riblene® FL 20 PH та з жовтогарячого скла, не викликають змін показників якості ВП, регламентованих специфікацією та дозволяють зберігати препарат стабільним протягом терміну зберігання 2 роки. Встановлено, що всі досліджувані види контейнерів придатні для застосування в якості первинного пакування для ВП «Аргоцид».

Отримання стабілізованого срібла, вирішується способом, що включає взаємодію іонів срібла із стабілізуючим агентом у водному розчині при кімнатній температурі. Для стабілізації комбінованого розчину на основі СЦ використовували високомолекулярну сполуку повідон К 16-18.

На основі експериментальних даних, фізико-хімічних властивостей АФІ – СЦ, L - аргініну, декспантенолу та ДР повідону, а також на основі спостережень за їхньою стабільністю у складі розчину комбінованого препарату був підібраний оптимальний склад препарату для ІЗ для ветеринарії.

Розроблено блок-схеми технологічного процесу виробництва препарату на основі СЦ у вигляді розчину для ІЗ в ампулах по 10 мл (рис. 6) та флаконах по 50 мл. Запропоновано апаратурні схеми виробництва ВП «Аргоцид».

Специфікацію (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє), та аналітичні методики (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє) для комбінованого інтраматарного препарату на основі СЦ для ветеринарії у формі розчину для ІЗ розроблено та обґрунтовано у відповідності з вимогами загальної статті Державної Фармакопеї України 2 вид. (ДФУ 2): «Внутрішньогрудні лікарські засоби для застосування у ветеринарії» і «Лікарські засоби для парентерального застосування» (табл.5).

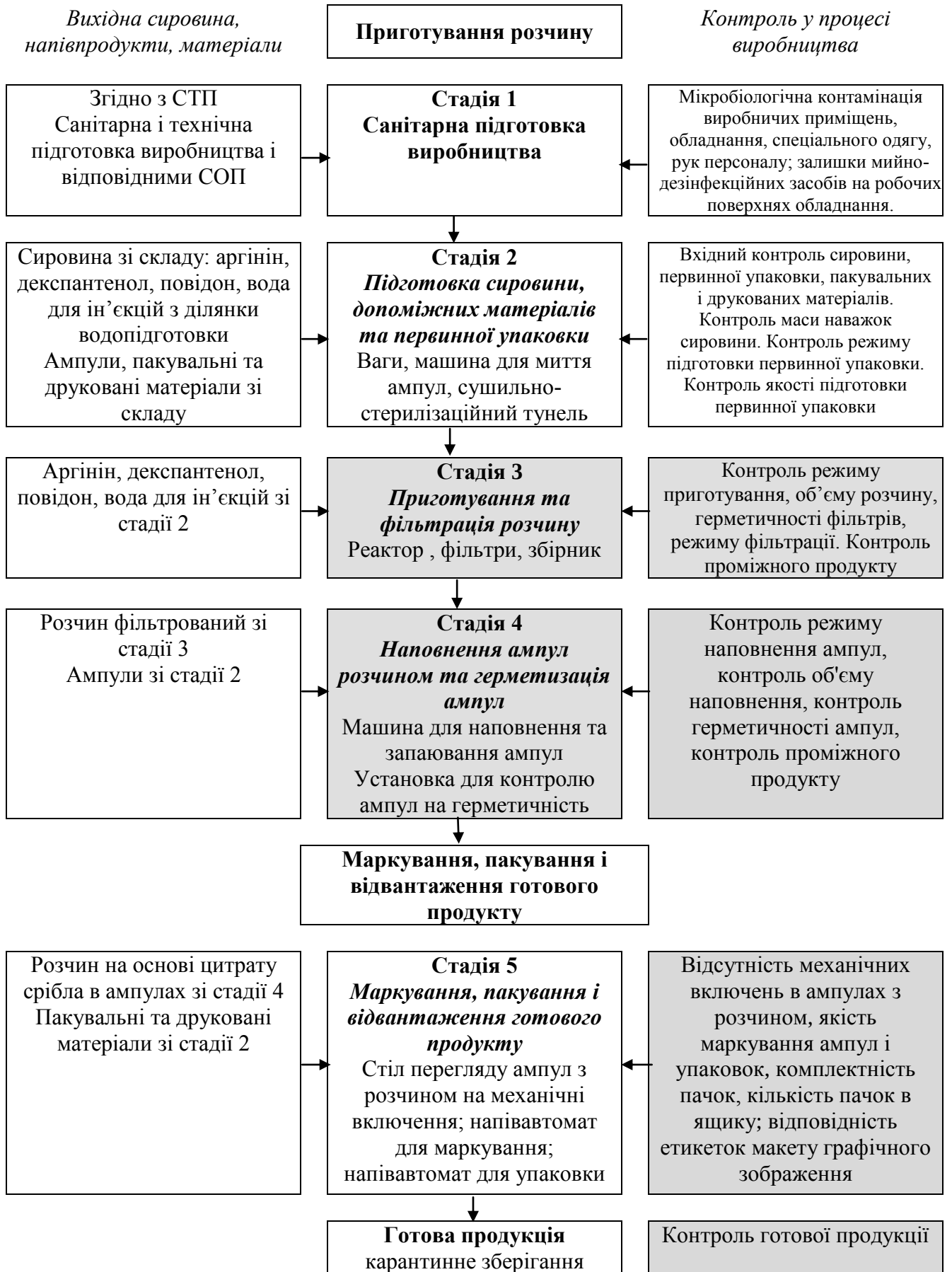


Рис. 6 Блок-схема технологічного процесу виробництва препарату на основі СЦ у вигляді розчину для ІЗ в ампулах по 10 мл

Таблиця 5

Показники якості ветеринарного препарату «Аргоцид»

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Прозора рідина світло-жовтого кольору	Візуально
Ідентифікація - аргінін	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Аргінін», час утримання основного піку аргініну має співпадати з часом утримування цього піку на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.1, 9.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
- декспантенол	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримування цього піку на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.2, 9.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
- срібло	Утворення білого сирнистого осаду	За п. 2.3 МКЯ,
- цитрат	Характерна реакція (a) на цитрати	За п. 2.4 МКЯ, ДФУ, 2.3.1
Прозорість	Препарат має бути прозорим	За п. 3 МКЯ, ДФУ 2.2.1
Ступінь забарвлення	Препарат має бути світло-жовтого кольору. Забарвлення препарату має бути не інтенсивніше за еталон Y ₅	За п. 4 МКЯ ДФУ, 2.2.2, метод II
pH	Від 6,0 до 7,0	За п. 5 МКЯ, ДФУ 2.2.3
Механічні включення - видимі частки - невидимі частки	Розчин має бути практично вільним від часток. Часток з розміром ≥ 10 мкм має бути не більше 6000 в ампулі; часток з розміром ≥ 25 мкм має бути не більше 600 в ампулі	За п. 6 МКЯ ДФУ, 2.9.20 ДФУ, 2.9.19, метод I
Об'єм, що витягається	Не менше номінального	За п. 7 МКЯ, ДФУ 2.9.17
Стерильність	Препарат має бути стерильним	За п. 8 МКЯ, ДФУ, 2.6.1
Кількісне визначення Аргініну (C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂)	В 1 мл препарату: Від 23,4 мг до 28,6 мг	За п. 9.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
Декспантенолу (C ₉ H ₁₉ NO ₄)	Від 22,5 мг до 27,5 мг	За п. 9.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46
Срібла (Ag)	Від 0,45 мг до 0,55 мг	За п. 9.3 МКЯ (метод титрування)

У розділі 5 «Наукове обґрунтування складу і технології крему антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби «Аргоцид К» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень з обґрунтування складу і технології м'якої ЛФ.

Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано використання в якості АФІ СЦ, який володіє антимікробною дією та за літературними даними обрана концентрація декспантенолу, як репаративного та протизапального АФІ. З метою вибору оптимального складу були проведені комплексні дослідження властивостей зразків емульсій типу масло/вода залежно від зміни складу емульгуючої суміші.

Були досліджені модельні зразки крему, виготовлені на основі емульсії масло/вода (першого роду). Готували 21% емульсії, в яких варіювали склад емульгуючої суміші, а склад масляної фази (дисперсної фази) залишався незмінним (табл.6). До складу масляної фази увійшли вазелінове масло, ізопропілмірістат, ізопропілпальмітат та октилдодеканол в однаковій кількості, по 5 % кожного. До складу було введено 1,0% диметикону, як з технологічних, так і з споживчих міркувань. Якість емульсійних систем оцінюється, в першу чергу, за їх фізичною стабільністю або часом існування емульсії.

Таблиця 6

Склад модельних зразків крему

Назва речовин	Склад, % / Номер зразка в ряду										
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11
АФІ											
Цитрат срібла	0,5										
Декспантенол	5										
масляна фаза											
Вазелінове масло	5										
Ізопропілміристат	5										
Ізопропілпальмітат	5										
Октилдодеканол	5										
Диметікон	1										
РЯД 1 емульгуюча суміш											
Гліцерилмоностеарат	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Цетилстеариловий спирт	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
РЯД 2 емульгуюча суміш											
Емульгатор №1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Твін - 80	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
РЯД 3 емульгуюча суміш											
Гліцерилмоностеарат	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Твін - 80	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
РЯД 4 емульгуюча суміш											
Емульгатор №1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Цетилстеариловий спирт	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
дисперсійне середовище											
Вода очищена	до 100%										

Усі зразки, що зберігли фізичну стабільність, піддавали реологічним дослідженням для аналізу пружних та в'язкопластичних властивостей.

З метою встановлення закономірностей між типом плину та стабільністю досліджуваних зразків були виконані досліди із вивчення колоїдної стабільності та термостабільності. Зразки РЯД 3, в яких використано емульгуючу суміш гліцерил моностеарат : твін-80 виявилися нестабільними. У зразках РЯД 2 стабільним виявився зразок №11, що містив емульгатор №1 10%. Зразки РЯД 1 № 4 - №9 є

стабільним із решти зразків ряду. Усі зразки РЯД 4, за винятком №1, пройшли тест на стабільність.

На рис.7-8 наведено мікрофотографії зразків, що виявилися стабільними. Як видно, при певних співвідношеннях емульгаторів, дисперсність системи збільшується.

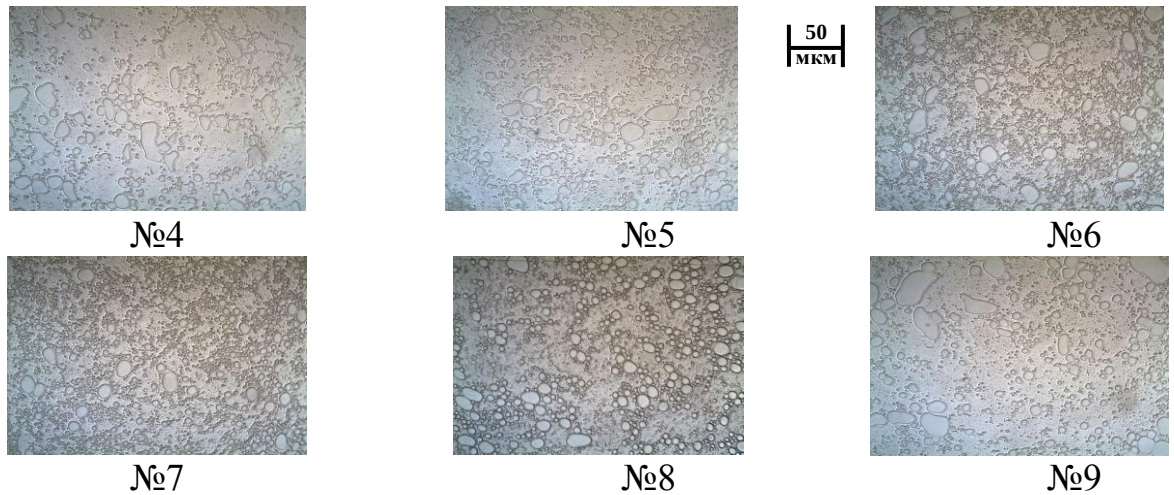


Рис.7 Мікрофотографії зразків РЯД 1

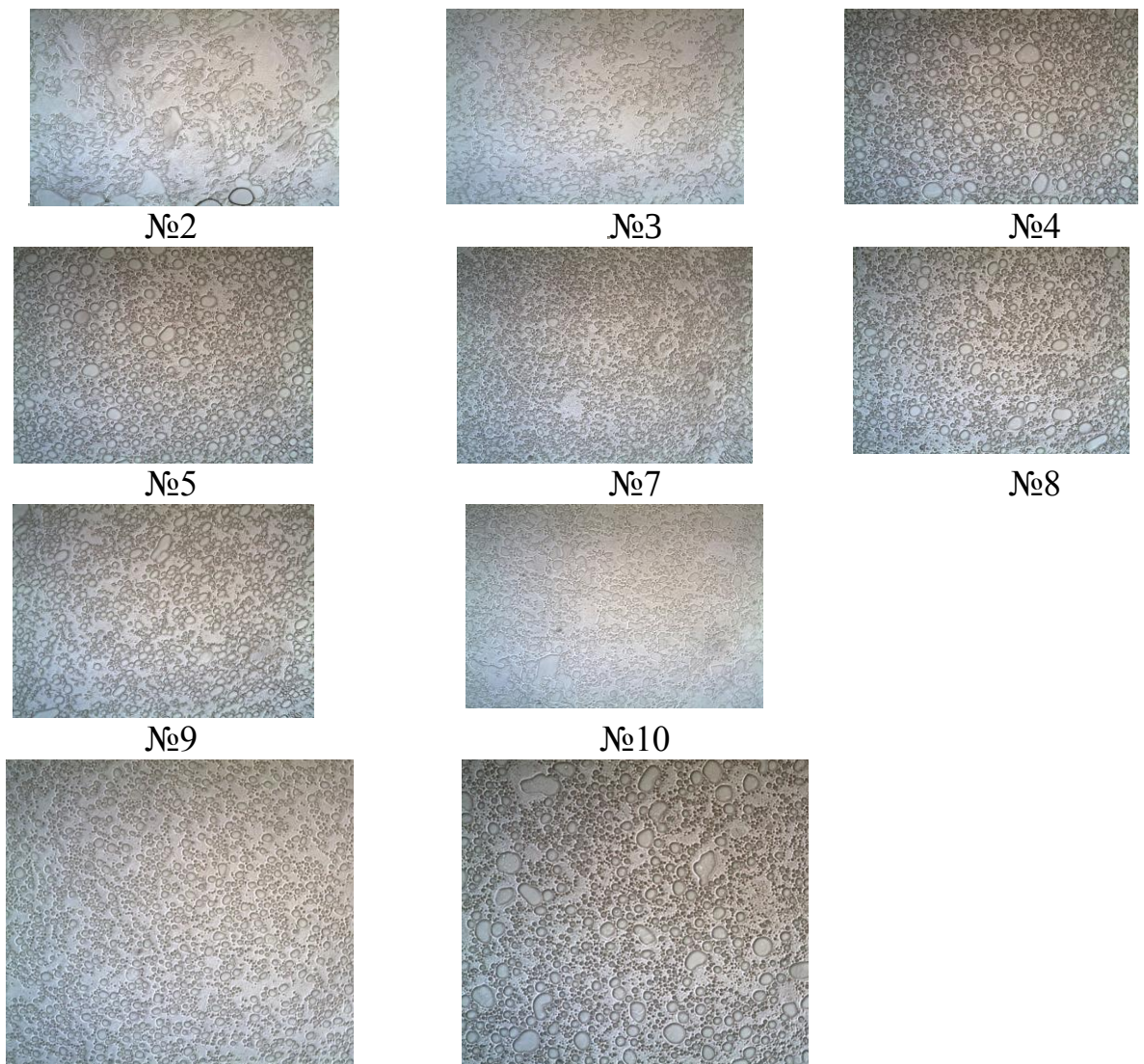


Рис.8 Мікрофотографії зразків РЯД 4

На підставі проведених експериментальних досліджень за сукупністю фізичних, структурно-механічних та мікроскопічних показників для подальших досліджень із ФР ВП у формі крему доцільно обрати зразки РЯД 4 №6 та №11, що містили емульгуючу суміш емульгатор №1 : цетилстеариловий спирт у концентрації 5% : 5% та 10% : 0% відповідно.

Наступним етапом досліджень було вивчення впливу сумарної концентрації емульгаторів на фізичні, структурно-механічні та дисперсні властивості емульсій типу масло/вода. Готували два ряди зразків: один із вмістом лише емульгатору № 1, а другий із вмістом суміші ПАР емульгатору № 1 та цетилстеарилового спирту у співвідношенні 1:1. Зразки піддавали реологічним дослідженням. Консистентні властивості досліджуваних емульсій мають суттєвий вплив на стабільність дисперсних систем та забезпечуються за рахунок ПАР. Встановлено, що використання ПАР у концентрації 4% не забезпечує ані колоїдної стабільності, ні термостабільності концентрованих емульсійних систем. Сумарна концентрація ПАР 6% забезпечує лише колоїдну стабільність. Використання ПАР у концентрації 8-10% забезпечує термічну та колоїдну стабільність емульсійної дисперсної системи протягом 2 років зберігання. З метою дослідження механічної стабільності дисперсної системи проведено тест «руйнування-відновлення». Зразки із сумарною концентрацією емульгаторів 8% та 10% відразу відновлюють свою структуру після механічного впливу.

Розроблено промислову технологію приготування ВЛЗ у формі крему та досліджено вплив умов виготовлення на якість готового продукту. Використано метод повного змішування та метод інверсії фаз. Під час виготовлення емульсійних систем, критичним параметром є швидкість і час емульгування, за яких досягається необхідна дисперсність гетерогенної системи. З метою дослідження впливу швидкості та часу емульгування на якість отриманих зразків крему ветеринарного, варіювали швидкість 5000 об/хв, 7000 об/хв, 10000 об/хв. Встановлено, що простежується тенденція зменшення розміру частинок внутрішньої фази зі збільшенням швидкості емульгування. У зразках, виготовлених при швидкості емульгування 5000 об/хв, краплі внутрішньої фази мають розміри 5-10 мкм з однаковою ущільненістю по всьому об'єму емульсії. У зразках емульсій, отриманих при швидкості емульгування 7000 об/хв та 10000 об/хв, за розміром частинок масла, емульсії розподіляються на дві фракції: 2-5 мкм та 5-10 мкм із поодинокими краплями у 15 мкм.

За сукупністю реологічних показників зразки суттєво не відрізняються та мають схожий профіль реологічної поведінки. Зразки мають низьку межу плину, розраховану за математичною моделлю Кассона, що свідчить про легке видавлювання з туби та нанесення на поверхню шкіри тварини. Найбільш стійкі до механічного впливу, виходячи із значень в'язкості при нескінченній швидкості зсуву за Кассоном, є зразки виготовлені за технологією повного змішування. Зразки виготовлені за технологією інверсії фаз мають меншу величину площі петлі гістерезису.

Розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва препарату на основі СЦ у вигляді крему (рис.9).



Рис.9 Блок-схема технологічного процесу виробництва крему «Аргоцид К»

Затверджено та апробовано в промислових умовах ТзОВ «Бровафарма» проект технологічного регламенту на виробництво крему.

Встановлено, що за показниками, зазначеним у ДФУ як відразу після виготовлення, так і після всього терміну зберігання в алюмінієвих тубах крем є стабільним. Специфікацію (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє) та аналітичні методики (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє) для комбінованого крему на основі СЦ для ветеринарії розроблено та обґрунтовано у відповідності з вимогами загальної статті вимогами загальної статті ДФУ 2: «Для застосування у ветеринарії».

Таблиця 7

Показники якості ветеринарного препарату «Аргоцид К»

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Крем білого або білого з ледь сіруватим відтінком кольору	Візуально
Ідентифікація - декспантенол	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримання цього піку на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.1, 7.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
- срібло	Осад на фільтрі темнішає під дією денного світла	За п. 2.2 МКЯ,
- цитрат	Характерна реакція (а) на цитрати	За п. 2.3 МКЯ, ДФУ, 2.3.1
рН	Від 5,0 до 7,0	За п. 3 МКЯ ДФУ, 2.2.3
Маса вмісту упаковки	Маса вмісту кожної туби має бути не менше 100,0 г	За п. 4 МКЯ ДФУ, 2.2.10 (метод ротаційної віскозиметрії)
Структурна в'язкість	Від 5,000 Па·с до 25,000 Па·с при градієнті швидкості зсуву $3,0 \text{ с}^{-1}$ та температурі $(20,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$	За п. 5 МКЯ (ваговий метод)
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^2 КУО/мл. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^1 КУО/мл. Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл. Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл	За п. 6 МКЯ ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення Декспантенолу ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_4$)	В 1 г препарату: Від 45,0 мг до 55,0 мг	За п. 7.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
Срібла (Ag)	Від 0,45 мг до 0,55 мг	За п. 7.2 МКЯ ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)

У розділі 6 «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології антисептичного розчину для обробки дійок та вимені великої рогатої

худоби у формі спрею «Аргоцид-мідь» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу та технології антисептичного розчину з МЦ та СЦ, діапазон концентрацій яких було обрано на підставі мікробіологічних досліджень, декспантенолу – на основі літерних даних.

З огляду на фізико-хімічні властивості розчинів МЦ та СЦ, які проявляють максимальний біоцидний ефект при сумісній присутності та стабільні при кислому рівні рН (2,0-5,0), а також декспантенола, який також може стабільно існувати в зазначеному діапазоні рН та зберігати при цьому фармакологічний ефект, визначено оптимальні межі рН для ВП у формі спрею в інтервалі від 2,0 до 5,0. Для підтвердження цих даних були напрацьовані зразки з критичними значеннями рН, нижче і вище визначених меж. В результаті встановлено, що рН знаходиться в межах 2,0-5,0, саме такий рівень рН дозволяє одержати стабільний препарат (табл.8).

Таблиця 8

**Залежність фізико-хімічних показників АФІ ветеринарного спрею
від рівня рН середовища**

№ зразка	рН	Опис (каламутна рі- дина зеленувато- блакитного кольору)	Кількісний вміст*, %		
			Іони срібла	Іони міді	Декспантенол
1	1,80±0,01	відповідає	0,0122±0,0001	0,0121±0,0002	5,01±0,01
2	2,02±0,02	відповідає	0,0126±0,0002	0,0128±0,0002	5,10±0,01
3	2,41±0,03	відповідає	0,0124±0,0001	0,0122±0,0001	5,07±0,01
4	2,73±0,02	відповідає	0,0125±0,0002	0,0119±0,0003	4,94±0,01
5	5,05±0,01	відповідає	0,0121±0,0001	0,0121±0,0004	5,00±0,01
6	5,31±0,01	не відповідає	0,0110±0,0001	0,0097±0,0001	5,02±0,01

Примітка. *Кількісний вміст іонів срібла і міді має бути в межах не менше 0,0113%;
кількісний вміст декспантенола має бути в межах від 4,75 до 5,25%; ** Р±95%, n=5

При розробці складу спрею «Аргоцид-мідь» проведено дослідження з вибору оптимального плівкоутворювача для даного ВП. Плівка, що утворюється, повинна бути еластичною, міцною, мати високий ступінь адгезії. До переваг плівкоутворювачів у складі засобу для антисептичної обробки дійок та вимені ВРХ належить захист пошкодженої поверхні шкіри від інфікування. У результаті експерименту були розроблені модельні склади антисептичного спрею з плівкоутворювачами: карбоксиметилцелюлозою, макроголом-400 та полікватерніум-10. У результаті проведених досліджень встановлено, що введення до складу спрею «Аргоцид-мідь» у якості плівкоутворювача – полікватерніума 10 в кількості 0,5%, дозволило отримати спрей, що відповідає вимогам аналітичної документації за всіма показниками якості, і який утворює захисну плівку середньої щільності (табл.9).

До складу спрею були введені ефірні масла - масло лимона і ялівцю у якості пом'якшувача шкіри. Оскільки ефірні масла лимона і ялівцю дуже погано розчинні у воді, то для поліпшення їх розчинення використано метод емульгування масел з полісорбатом 20. Проведені дослідження по вибору оптимальної концентрації полісорбату 20. Встановлено, що використання полісорбату 20 в кількості - 0,5% дозволяють отримати препарат, який відповідає вимогам аналітичної документації (табл.10).

Таблиця 9

Залежність показників якості спрею на основі СЦ та МЦ від кількості полікватерніуму – 10

Кількість полікватерніуму - 10, %	Характеристика плівки	Показники якості					
		Опис (каламутна рідина зеленувато- блакитного кольору)	Відносна густина, г/см ³ (від 1,016 до 1,018)	рН (2,0-5,0)	Кількісний вміст, %		
					Іони срібла (не менше 0,0113)	Іони міді (не менше 0,0113)	Декспантенол (4,75-5,25)
0,2	дуже тонка	відповідає	не відповідає	2,13±0,01	0,0125±0,0001	0,0126±0,0001	5,09±0,02
0,5	середньої щільності	відповідає	відповідає	2,15±0,01	0,0128±0,0002	0,0128±0,0001	4,99±0,03
1,0	щільна	відповідає	не відповідає	2,16±0,02	0,0126±0,0001	0,0127±0,0002	5,07±0,01

Примітка: Р±95%, n=5

Таблиця 10

Залежність показників якості спрею на основі СЦ та МЦ від кількості полісорбату 20

Кількість полісорбату 20, %	Кількість ефірних масел, %	Показники якості					
		Опис (каламутна рідина зеленувато-блакитного кольору)	Відносна густина, г/см ³ (от 1,016 до 1,018)	рН (2,0-5,0)	Кількісний вміст, %		
					Іони срібла (не менше 0,0113) %	Іони міді, (не менше 0,0113) %	Декспантенол, % (4,75-5,25)
0,2	0,1	-	+	2,13±0,03	0,0125±0,0002	0,0126±0,0001	5,09±0,01
0,5	0,1	+	+	2,15±0,02	0,0127±0,0001	0,0128±0,0002	4,99±0,03
1,0	0,1	+	-	2,16±0,01	0,0126±0,0001	0,0127±0,0001	5,07±0,02

Примітка: + відповідає; - не відповідає; Р±95%, n=5

Для отримання стабільного ВП у формі спрею, були досліджені режими розчинення субстанцій, порядок введення активних інгредієнтів і допоміжних речовин в розчин, тривалість і швидкість перемішування при розчиненні. Обрані оптимальні значення процесу розчинення (температура 20 - 22⁰С, тривалість 10-15 хв, швидкість перемішування 150-200, сек⁻¹).

Проведено дослідження з вивчення сумісності фільтруючого матеріалу з розчином спрею. Отримані дані дозволили зробити висновок про сумісність спрею з матеріалами тканинних фільтрів – бязі, капрону і фільтрувального паперу марки «FILTRAK» середньої мікропористості. Крім того, матеріал цих типів фільтрів за робочим діапазоном рН відповідає досліджуваному препарату і добре сумісний з АФІ. Розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва препарату на основі СЦ та МЦ у вигляді спрею «Аргоцид - мідь» (рис.10).

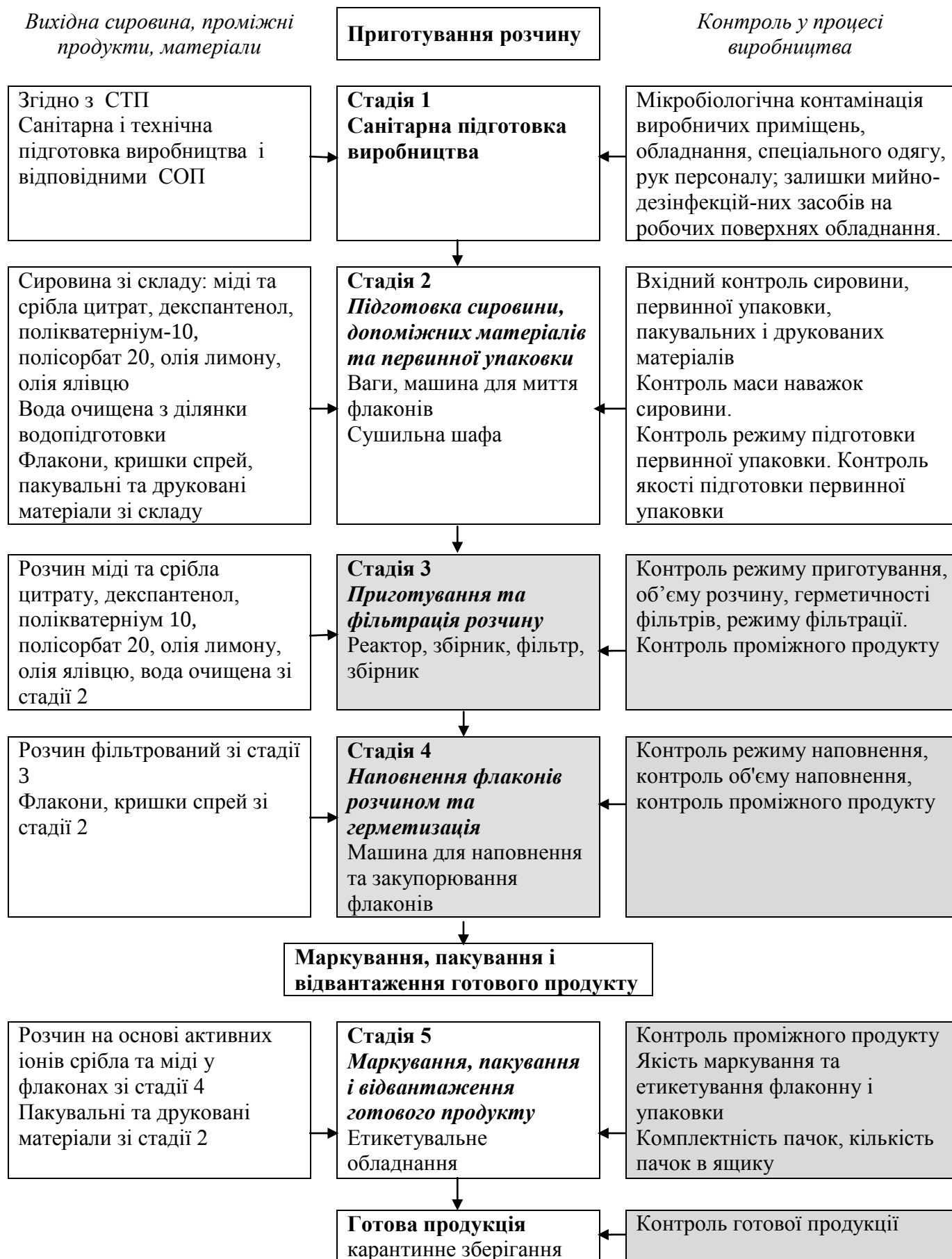


Рис. 10 Блок-схема технологічного процесу виробництва препарату на основі СЦ та МЦ у формі спрею для зовнішнього застосування у флаконах по 200 мл

Специфікацію (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє), та аналітичні методики (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє) для засобу – антимікробний спрей для ветеринарії розроблено у відповідності з вимогами загальної статті ДФУ 2: «Ветеринарні рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» і «Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування».

Таблиця 8

Показники якості ветеринарного препарату «Аргоцид – мідь »

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Каламутна рідина зеленувато-блакитного кольору зі специфічним ароматним запахом	Візуально
- декспантенол	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримування цього піку на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.1, 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
- срібло і мідь	Випробовувані розчини, одержані при кількісному визначенні срібла та міді повинні мати поглинання за довжин хвиль 328,1 нм і 324,7 нм, характерних для срібла і міді відповідно	За п. 2.2, 8.2, 8.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)
- цитрат	Характерна реакція (а) на цитрати	За п. 2.3 МКЯ, ДФУ, 2.3.1
Відносна густина	Від 1,016 до 1,018 г/см ³	За п. 3 МКЯ ДФУ, 2.2.5, метод 1
рН	Від 2,0 до 5,0	За п. 4 МКЯ, ДФУ, 2.2.3
Об'єм вмісту упаковки	Не менше 200 мл	За п. 5 МКЯ
Випробовування упаковки: Перевірка упаковки на герметичність Перевірка механічного клапана	Має витримувати вимоги Має витримувати вимоги	За п. 6 МКЯ За п. 6.1 МКЯ За п. 6.2 МКЯ
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10 ² КУО/мл. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) - 10 ¹ КУО/мл. Відсутність Staphylococcus aureus в 1 мл. Відсутність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл	За п. 7 МКЯ ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення Декспантенолу (C ₉ H ₁₉ NO ₄)	В 1 мл препарату: Від 45,0 мг до 55,0 мг	За п. 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
Срібла(Ag)	Від 0,112 мг до 0,138 мг	За п. 8.2 МКЯ ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)

У розділі 7 «Дослідження антимікробної дії та обговорення специфічної фармакологічної активності та безпечності застосування оригінальних

препаратів в експерименті» наведено результати дослідження специфічної фармакологічної активності та безпечності застосування оригінальних ВП «Аргоцид» – розчин для ІЗ для лікування СМ у ВРХ та «Аргоцид К» – крем антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ в експерименті на білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей.

Виявлено під час дослідження гострої токсичності препарату «Аргоцид» за внутрішньом'язового введення піддослідним тваринам, що встановлення величини середньої летальної дози (ЛД₅₀) препарату «Аргоцид» унеможлиблюється через відсутність загибелі тварин навіть за умов застосування препарату у дозах, що перевищують 5,0 мл/кг. Ці дані дозволяють віднести ВП «Аргоцид», розчин для ІЗ з огляду на останню класифікацію хімічних речовин за ступенем небезпечності (за ГОСТ 12.1.007.76 «Шкідливі речовини. Класифікація та загальні вимоги нешкідливості») до практично нетоксичних препаратів (V клас).

Аналіз отриманих даних при дослідженні гострої токсичності препарату «Аргоцид» за його внутрішньоочеревинного введення статевозрілим білим щурам дозволяє віднести препарат з огляду на останню класифікацію хімічних речовин за ступенем небезпечності та за класифікацією К. К. Сидорова до відносно нешкідливих препаратів (VI клас), оскільки середня летальна доза перевищує 3,0 мл/кг маси тіла тварини за внутрішньоочеревинного введення.

Результати дослідження гострої токсичності препарату «Аргоцид К» при нанесенні на шкіру статевозрілим білим щурам дозволили передбачати відсутність токсичної дії препарату «Аргоцид К» при аплікації його на шкіру піддослідним тваринам. За класифікацією небезпечності речовин за ступенем дії на організм «Аргоцид К», крем можна віднести до IV класу небезпечності, а за класифікацією токсичності – до практично нетоксичних речовин (V клас).

При вивченні токсичності препарату «Аргоцид» у ЛФ розчину для ІЗ за його тривалого застосування одержано дані, що свідчать про відносну нешкідливість потенційного препарату для ВМ і дозволяє передбачити, що «Аргоцид» може бути віднесений до малонебезпечних речовин, що обґрунтовує доцільність його подальшого вивчення та впровадження у практику.

Проведено дослідження ефективності препарату «Аргоцид К». Встановлено, що комбінований препарат «Аргоцид К» у ЛФ крем проявляє суттєву та тривалу (4 год) анальгезуючу дію, що реєструється на початку запального процесу, індукованого карагеніном, у білих щурів.

ВП «Аргоцид К» у лікарській формі крем за ефективністю, як знеболювальний засіб, фактично не відрізняється від препарату «Декспантенол» (мазь) ні за тривалістю, ні за швидкістю настання анальгезуючої дії, водночас дещо перевищує останній за анальгетичною активністю за умов гіпералгезії, індукованої карагеніном, що свідчить про позитивний вплив «Аргоциду К» на динаміку індукованого запального процесу.

Отримано дані при вивченні протинабрякової активності препарату «Аргоцид К» на моделі запальної гіпералгезії, індукованої карагеніном, які дозволяють передбачати, що досліджуваному засобу властивий вплив на активність простагландинів і, можливо, лейкотрієнів. Очевидно, одним з механізмів реалізації протизапальної (а також знеболювальної) дії «Аргоциду К» є його здатність

впливати на активність циклооксигенази. ВП «Аргоцид К» за ефективністю, як протизапальний засіб, фактично не відрізняється від препарату «Декспантенол» (мазь) за тривалістю протинабрякової дії, водночас дещо перевищує останній за антиексудативною активністю.

На моделі лінійної різаної рани встановлено, що препарату «Аргоцид К» притаманна репаративна дія, що проявляється у підвищенні міцності рубця на 53 %. «Аргоцид К» за репаративною активністю є рівно ефективним до препарату порівняння «Декспантенол» у ЛФ мазь.

Досліджено ефективність препарату «Аргоцид» у ЛФ розчин для ІЗ на моделі запального процесу, індукованого карагенином. ВП «Аргоцид» проявляє суттєву (30-40)% та тривалу (4 год) антиексудативну активність, що реєструється у всі досліджувані періоди запальної реакції, індукованої карагенином, та свідчить про позитивний вплив ВП «Аргоцид» на динаміку індукованого запального процесу.

Проведено скринінг наявності антимікробної дії розчинів СЦ та МЦ, одержаних українськими вченими за оригінальною технологією. Досліджувані розчини СЦ та МЦ у різних концентраціях, проявляють виражену антимікробну дію як до грам-позитивних, так і до грам-негативних мікроорганізмів. Встановлено залежність антимікробної дії від часу експозиції. Дані дослідження дозволили обґрунтувати дози АФІ у складі вітчизняних антимікробних препаратів м'якої та рідкої форми випуску.

Встановлено, що ВП «Аргоцид К» проявляє бактеріостатичну та бактерицидну дію відносно полірезистентних клінічних штамів різних видів мікроорганізмів. Профілактичний ВП «Аргоцид - мідь» проявляє бактеріостатичну та бактерицидну дію відносно полірезистентних клінічних штамів різних видів мікроорганізмів та може застосовуватись як антисептичний засіб.

У результаті проведених досліджень щодо терапевтичної ефективності розроблених ВП у різних ЛФ «Аргоцид», «Аргоцид К» та «Аргоцид – мідь» при застосуванні у корів української чорно-рябої породи, хворих на СМ, встановлено достатньо високу терапевтичну ефективність розроблених ВП.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної ВМ та фармації: проведено теоретичне обґрунтування й експериментальне підтвердження методології ФР оригінальних ВП антимікробної дії у формі розчину для ІЗ, крему та спрею зі СЦ та МЦ для профілактики та лікування маститу у ВРХ.

1. На підставі аналізу джерел наукової літератури досліджено стан розробки протимаститних ВП в епоху антибіотикорезистентності. Встановлено визначну роль мікробного фактору в розвитку маститної патології ВРХ та проаналізовано сучасні методи лікування та профілактики маститу ВРХ. Визначена необхідність ФР вітчизняних ВП антимікробної дії зі сполуками срібла та міді.
2. Проведено маркетингові та фармакоекономічні дослідження сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку ВП в межах сегменту протимаститних засобів. Проведено розрахунки прогнозованої собівартості запропонованих до впровадження у виробництво нових ВП на основі СЦ та МЦ у формі крему, розчину

- для ІЗ та спрею. Розроблені препарати є конкурентоспроможними за ціною і за умов здійснення виваженої цінової політики матимуть перевагу на ринку та сприятимуть задоволенню потреби.
3. Уперше розроблено методологічні принципи та алгоритм створення ВП антимікробної дії у різних ЛФ (стерильний розчин, крем та спрей) із СЦ та МЦ на основі проведення фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.
 4. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію оригінального комбінованого ВП для ІЗ антимікробної дії у вигляді стерильного водного розчину для лікування та профілактики СМ ВРХ під умовною назвою «Аргоцид». Вивчено та обґрунтовано рівень рН розчину, який знаходиться в діапазоні від 6,0 до 7,0, що узгоджується з фізіологічними показниками рН молока ВРХ. Здійснено підбір кількісного складу АФІ та ДР комбінованого ВП. Вивчено вплив режимів приготування і порядку введення компонентів в розчин на стабільність препарату «Аргоцид». Досліджено сумісність фільтруючого матеріалу з розчином. Експериментально підтверджено, що використання азоту для газового захисту дозволяє запобігти деструктивному впливу кисню повітря і зберегти стабільність ВП «Аргоцид» протягом усього терміну зберігання.
 5. Науково обґрунтовано склад і технологію крему антимікробної дії «Аргоцид К», що містить СЦ та декспантенол та призначений для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ на підставі мікробіологічних, технологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень. Здійснено комплекс фізичних, структурно-механічних, мікроскопічних досліджень емульсійних систем типу масло/вода. Проаналізовано залежність реологічної поведінки, фізичної та колоїдної стабільності, дисперсності досліджуваних зразків від зміни співвідношення емульгаторів. Досліджено поведінку зразків емульсійного крему з СЦ під час та після механічної деструкції, результати яких гарантують стабільність системи під впливом механічної обробки в процесі промислового виробництва та використання. Здійснено дослідження впливу технології виготовлення крему та швидкості емульгування на його дисперсні та структурно-механічні показники.
 6. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію антисептичного розчину для обробки дійок та вимені ВРХ у формі спрею під умовною назвою «Аргоцид-мідь», що містить СЦ та МЦ та декспантенол. Обрано оптимальний інтервал рН, що знаходиться в межах 2,0-5,0. Обрано оптимальний склад ДР, плівкоутворювач – полікватерніум 10 в кількості 0,5%, ефірні масла - масло лимона і ялівцю по 0,05%. Обґрунтовано введення полісорбату 20 до складу спрею, як солубілізатора нерозчинних у воді ефірних масел. Експериментально встановлено оптимальний режим процесу розчинення компонентів ВП - температура 20-22⁰С, тривалість 10-15 хв, швидкість перемішування 150-200, сек⁻¹). Визначено сумісні з розчином спрею фільтруючі матеріали, які можуть бути використані для фільтрації при виробництві препарату: капронова сітка і бязь, фільтрувальний папір «FILTRAK».
 7. Обґрунтовано та експериментально розроблено промислову технологію виробництва ВП у формі розчину для інтрацистернального застосування, крему та спрею для нашкірного застосування.

8. Розроблено проекти методик контролю якості створених ВП.
9. Розроблено та обґрунтовано вибір параметрів технологічного процесу промислового виробництва стерильного розчину для інтрамамарного застосування під умовною назвою «Аргоцид» в ампулах та флаконах, крему «Аргоцид К» у тубах алюмінієвих та спрею «Аргоцид – мідь» у флаконах. Затверджено та апробовано в промислових умовах ТЗОВ «Бровафарма» проекти технологічних регламентів на виробництво створених ВП.
10. Визначено тип упаковки, умови і термін зберігання ВП антимікробної дії. Встановлено, що пластмасові контейнери місткістю 10 мл з поліетилену марки Pharmalene®, скляні ампули з жовтогарячого скла та флакони по 50 мл з поліетилену низької щільності марки Riblene® FL 20 PH та із жовтогарячого скла дозволяють зберігати препарат «Аргоцид» стабільним протягом терміну зберігання 2 роки. Обґрунтовано вибір туб алюмінієвих з внутрішнім лаковим покриттям для пакування крему «Аргоцид К» та флаконів з дозуючим пристроєм 200,0 мл для спрею «Аргоцид – мідь». Експериментально доведено стабільність ВП при зберіганні 27 місяців; встановлено термін придатності – 2 роки.
11. Фармакологічними дослідженнями встановлено, що ВП «Аргоцид» проявляє суттєву (30-40)% та тривалу (4 год) антиексудативну активність. Встановлено, що препарату «Аргоциду К» притаманна репаративна дія. ВП «Аргоцид К» за ефективністю, як протизапальний засіб, фактично не відрізняється від референтного препарату «Декспантенол» мазь за тривалістю протинабрякової дії, водночас дещо перевищує останній за антиексудативною активністю.
12. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що ВП «Аргоцид К» проявляє бактеріостатичну та бактерицидну дію відносно полірезистентних клінічних штамів різних видів мікроорганізмів. Профілактичний ВП «Аргоцид - мідь» проявляє бактеріостатичну та бактерицидну дію відносно полірезистентних клінічних штамів різних видів мікроорганізмів та може застосовуватись як антисептичний засіб.
13. У результаті проведених досліджень щодо терапевтичної ефективності розроблених ВП у різних ЛФ «Аргоцид», «Аргоцид К» та «Аргоцид - мідь» при застосуванні у корів української чорно-рябої породи, хворих на СМ, встановлено достатньо високу терапевтичну ефективність розроблених ВП.
14. Результати проведених досліджень у вигляді наукових публікацій впроваджено у навчально-науковий процес низки закладів вищої освіти для підготовки здобувачів першого, другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти та науково-педагогічних працівників.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Полова Ж. М. Нормативні аспекти ветеринарної фармації. *Фармацевтичний часопис*. 2014. №2 (30). С. 118–123.
2. Полова Ж. М. Аналіз ринку ветеринарних лікарських форм для застосування в акушерстві та гінекології. *Фармацевтичний часопис*. 2014. №4 (32). С. 129–134.

3. Полова Ж. М., Саханда І.В., Долайчук О.П. Вивчення токсикологічних властивостей цитрату срібла як активного фармацевтичного інгредієнта. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. №24 (4). С. 290–295 (*Особистий внесок: формулювання мети, опрацювання джерел літератури, узагальнення одержаних результатів, підготовка та оформлення до друку статті*).
4. Полова Ж. М. Дослідження гострої токсичності цитрату міді як перспективного складника антимікробного засобу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. №24 (5). С. 185–190.
5. Полова Ж. М. Дослідження антимікробної активності цитратів срібла та міді з метою розробки фармацевтичних препаратів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. №1(20). С. 71–74
6. Полова Ж. М. Мікробіологічні дослідження антисептичного засобу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. №25 (1). С. 563–568.
7. Полова Ж. М. Мікробіологічні дослідження препарату срібла у м'якій лікарській формі. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. №26 (1). С. 241–246.
8. Маркетингові дослідження ринку ветеринарних лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні маститу великої рогатої худоби / Ж. М. Полова, А. С. Немченко, В. М. Назаркіна, Л. С. Сімонян. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 2(50). С. 93–97 (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення аналізу ринку ветеринарних препаратів України, узагальнення одержаних результатів*).
9. Polova Z.M. Determination of the stability of veterinary cream containing silver citrate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. №4 (8). С. 21–27.
10. Полова Ж. М., Назаркіна В. М. Аналіз економічної доступності ветеринарних препаратів у межах сегменту протимаститних засобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. № 3 (3). С. 35–41 (*Особистий внесок: формулювання мети, опрацювання джерел літератури, проведення аналізу цінових показників доступності препаратів, узагальнення одержаних результатів*).
11. Nazarkina V. M., Polova Zh. M. Analysis of modern approaches to formation of cost price for veterinary preparations. *News of Pharmacy*. 2017. № 3 (91). С. 39–44 (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
12. Полова Ж. М., Алмакаєва Л.Г. Підбір кількісного складу компонентів при розробці ветеринарного препарату для інтрацистернального введення. *Фармацевтичний часопис*. 2017. №4 (44). С. 5–14 (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
13. Polova Z., Probela M., Gladukh I., Kukhtenko H. Substantiation of the composition of surface – active substances in development of a cream with silver citrate. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2017. №6 (10). С. 44–51 (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведення, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).

14. Polova Z., пробелМ., Almakayeva L. Study of influence of primary packaging on the stability of the original veterinary preparation. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2018. №1 (11). С. 42–47 (*Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препарату, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
15. Polova Zh. M., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie. V. The substantiation of the technology for preparing the cream with silver citrate. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. № 1 (4). С. 12–20 (*Особистий внесок: формулювання мети, напрацювання зразків препарату, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
16. Полова Ж. М., Серединська Н. М. Вивчення гострої токсичності препарату Аргоцид при внутрішньоочеревному введенні. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1 (44). С. 123–129 (*Особистий внесок: формулювання мети, напрацювання зразків препарату, планування експерименту, обробка отриманих результатів, оформлення статті*).
17. Полова Ж. М. Алмакаєва Л. Г. Вплив кисню повітря на стабільність препарату на основі срібла цитрату в ампулах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. № 29 (1). С. 393–402 (*Особистий внесок: формулювання мети, напрацювання зразків препарату, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
18. Polova Z., Almakayeva L., Substantiation of the film-forming agent selection in the composition of spray with copper and silver citrate. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. №1 (54). С. 4–8 (*Особистий внесок: формулювання мети, напрацювання зразків препарату, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
19. Полова Ж. М. Алмакаєва Л. Г. Обґрунтування технологічного процесу виробництва антимікробного препарату срібла в ампулах. *Військова медицина України*. 2018. № 1 (том 18). С. 97–101 (*Особистий внесок: формулювання мети, напрацювання зразків препарату, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
20. Полова Ж. Н. Использование инновационных фармацевтических технологий при разработке препаратов антимикробного действия. *Республиканский научный журнал «VESTNIK» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии*. 2014. №3(68). С.77–79
21. Полова Ж. Н., Соколова Л. В. Разработка методик количественного определения металлов в спреях антимикробного действия. *Республиканский научный журнал «VESTNIK» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии*. 2015. № 2 (71) приложение 1. С. 6–9 (*Особистий внесок: формулювання мети, опрацювання джерел літератури, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
22. Полова Ж. Н. Обоснование состава крема антимикробного действия на основании реологических исследований. *Республиканский научный журнал «VESTNIK» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии*. 2017. № 1 (78). С. 140–144.

23. Полова Ж. Н., Алмакаева Л. Г. Исследование стабильности образцов противомаститного препарата «Аргоцид». *Республиканский научный журнал «VESTNIK» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии*. 2017. № 4 (81). С.154–159 (*Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препарату, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
24. Полова Ж. Н., Алмакаева Л. Г. Выбор фильтрующего материала и оптимальных параметров фильтрации интрамаммарного препарата. *Вестник фармации*. 2017. № 3 (77). С.80–85 (*Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препарату, участь у проведенні експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
25. Polova Z., Almakayeva L., Nehoda T. Development of the composition of intramammary combined preparation based on silver citrate for veterinary. *Ceska a Slovenska Farmacie*. 2017. №66 (5). P. 227–233 (*Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препарату, проведення експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
26. Polova Z., Almakayeva L. Substantiation for the technology of obtaining antimicrobial spray on the basis of silver and copper citrates. *EUREKA: Health Sciences*. 2018. №1 (13). P. 64 –72 (*Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препарату, проведення експерименту, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).
27. Polova Z., Serebinskaya N. Study of acute toxicity of a new veterinary drug for intramammary introduction. *EUREKA: Health Sciences*. 2018. №2 (14). С. 51 – 60 (*Особистий внесок: формулювання мети, напрацювання зразків препарату, планування експерименту, обробка отриманих результатів, оформлення статті*).
28. Полова Ж. Н., Алмакаева Л. Г., Каплуненко В. Г. Изучение физико-химических свойств цитратов серебра и меди с целью разработки антисептического средства. *Наука и инновация*. 2018. № 2. С.73–78 (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у проведенні експерименту, підготовка публікації*).

Патенти

29. Антимікробний засіб у вигляді інтрамамарного розчину для лікування маститів у великої рогатої худоби: пат. 119231 України: МПК (2017.01), А61К 31/00, А61К 31/38 (2006.01). № 119231/2017 07487; заявл. 17.07.2017; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17. (*Особистий внесок: участь в патентно-інформаційному пошуку, плануванні експерименту, узагальненні результатів та оформленні заявки*).
30. Антисептичний розчин для обробки дійок та вимені великої рогатої худоби: пат.122969 України: МПК (2017.01), А61К 31/00, А61К 33/38 (2006.01), А61К 33/34 (2006.01), А61Р 31/02 (2006.01), № 122969/2017 11969; заявл. 06.12.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2 (*Особистий внесок: участь в патентно-інформаційному пошуку, плануванні експерименту, узагальненні результатів та оформленні заявки*).

31. Крем антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби: пат.1204371 України: МПК (2017.01), А61К 8/02 (2006.01), А61К 31/00 № 1204371; заявл. 27.07.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20 (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології одержання крему, підготовка формули корисної моделі та опису до патенту*).

Монографії та методичні рекомендації

32. Полова Ж. М. Розробка протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності: сучасний стан проблеми та перспективи: монографія. Київ: НМУ ім. О.О.Богомольця, 2018. 95 с.
33. Полова Ж. М. Впровадження принципів GMP у промислове виробництво ветеринарних препаратів в Україні: монографія. Київ: НМУ ім. О.О.Богомольця, 2018. 38 с.
34. Полова Ж. М., Гладух Є. В., Кухтенко Г.П. Промислове виготовлення крему антимікробної дії з срібла цитратом для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби: метод. рек., НМУ ім. О.О. Богомольця, К., 2018. 26 с. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення одержаних результатів, підготовка методичних рекомендацій*).

Авторські свідоцтва на твір

35. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 81208. Монографія «Розробка протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності: сучасний стан проблеми та перспективи: монографія» / Полова Ж. М. – заявка №81928 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018.
36. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 81209. Монографія «Впровадження принципів GMP у промислове виробництво ветеринарних препаратів в Україні» / Полова Ж. М. – заявка №81929 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018.
37. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 81210. Методичні рекомендації «Промислове виготовлення крему антимікробної дії з срібла цитратом для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби:» / Полова Ж. М., Гладух Є. В., Кухтенко Г. П. – заявка №81930 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018.

Публікації в інших виданнях

38. Полова Ж. Н., Саханда И. В. Реологические характеристики и свойства мягких лекарственных форм. *Международный научный институт «Educatio»*. 2015. № 2 (9). С. 78 – 80 (*Особистий внесок: формулювання мети, опрацювання джерел літератури, узагальнення одержаних результатів, підготовка публікації*).

Тези доповідей

39. Полова Ж. М., Хоменко С. Л. Перспектива створення ветеринарних препаратів з аквахелатами металів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. Інтернет – конф., м. Харків, 7-8 лист. 2014р. Х., 2014. С. 141–142.
40. Полова Ж. М. Цитрати металів, як активні фармацевтичні інгредієнти. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень*: зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 2014. С. 25–27.
41. Полова Ж. М., Саханда І. В. Актуальність фармацевтичної розробки препаратів міді. *Науково-практичне видання Український науково-медичний молодіжний журнал* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конгресу студ. та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини». 2014. №3 (82). С. 138–141.
42. Полова Ж. М., Алейник С. Л. Аналіз ринку України ветеринарних препаратів, що знаходяться під тиском. *Український науково-медичний молодіжний журнал*: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присв'яченої Всесвітньому дню здоров'я, м. Київ, 7-8 квіт. 2015 р. К., 2015. № 1 (85). С. 251–252.
43. Полова Ж. М. Вивчення антимікробної активності сполуки срібла з метою розробки складу протимаститного ветеринарного препарату. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 12 – 13 листопада 2015 р. Х., 2015. С. 193.
44. Полова Ж. М. Розробка складу ветеринарного протимаститного лікувально-профілактичного крему. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали I наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24 – 25 берез. 2016 р., Х., 2016. С.78–79.
45. Полова Ж. М. Використання сполук срібла для розробки протимаститних ветеринарних препаратів. *VIII Національний з'їзд фармацевтів*: зб. матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13 – 16 верес. 2016 р. Х., 2016. Т. 1. С. 273.
46. Полова Ж. М. Аналіз вітчизняного ринку ветеринарних препаратів м'якої форми випуску. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10 –11 листоп. 2016 р. ТДМУ, 2016. С. 384.
47. Полова Ж. М., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. Абляційні нанотехнології як метод одержання активних фармацевтичних інгредієнтів для фармацевтичної технології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр. Х., 18 листоп. 2016 р. Х., 2016. С. 474–476.
48. Polova Z. The influence of preparation regimes and sequence of introduction of components on the stability of silver citrate-based preparation in ampoules. *Medicine, Pharmacy, Health – 2017*», «SCIENCE AND LIFE»: materials II International scientific and practical conference Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 16-17 November 2017. P. 43–46.
49. Полова Ж. М. Дослідження вітчизняного ринку ветеринарних препаратів м'якої форми випуску. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «На-*

- вчання протягом життя»: наука, освіта, практика: матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16 – 17 трав. 2017 р. Х., НФАУ, 2017. С. 207–210.
50. Полова Ж. М., Алмакаєва Л. Г. Обґрунтування технології введення ефірних олій до спрею антисептичної дії. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє*: зб. наук. праць міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 22 -23 лют. 2018 р. Х., НФАУ, 2018. С. 101–102.
 51. Полова Ж. М. Обґрунтування вибору типу основи препарату «Аргоцид К». *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. дистанційної конф. «Сучасні аспекти створення екстемпоральних, алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів», м. Харків, 1–2 берез. 2018 р.Х., НФАУ, 2018. С. 192–194.
 52. Polova Z. Selection of filtering material in the development of a spray based on silver and copper citrates. *ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018*. Kyiv: MCNIP, 2018. P. 202–207.
 53. Polova Z. Study of the stability of original spray based on silver and copper citrates. *Proceedings of the 3rd International scientific congress of scientists of Europe and Asia*. Vienna, Austria 19-20th April 2018, Premier Publishing s.r.o. 2018. P. 430–439.
 54. Полова Ж. М. Щодо питання розробки методик контролю якості препарату «Аргоцид - мідь». *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квіт. 2018 р. Х., НФаУ, 2018. С. 229–230.

АНОТАЦІЯ

Полова Ж.М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології лікарських препаратів антимікробної дії для застосування у ветеринарії. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу та технології оригінальних вітчизняних ЛП антимікробної дії для застосування у ветеринарії, а саме антимікробного розчину для інтрацистерального введення для лікування СМ у ВРХ; крему антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям корів та антисептичного розчину для обробки дійок та вимені ВРХ у формі спрею.

Вперше запропоновано науково-методологічний підхід до ФР ЛП антимікробної дії з СЦ та МЦ для застосування у ветеринарії. Обґрунтовано і гармонізовано з настановами ЄС основні аспекти з питань виготовлення ВП. На підставі проведеного аналізу встановлено основні показники якості досліджуваних ВП і базові принципи їх технології.

Обґрунтовано склад, раціональну технологію та методи стандартизації антимікробного розчину в ампулах та флаконах для ІЗ для лікування СМ у ВРХ «Аргоцид». Із використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та фармакологічні властивості розробленого препарату.

Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку складу, раціональної технології та методів стандартизації крему антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ «Аргоцид К». Із використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого препарату. Фармакологічними дослідженнями встановлено, що препарату «Аргоцид К» притаманна протизапальна та репаративна дія.

Обґрунтовано склад, раціональну технологію та методи стандартизації антисептичного розчину для обробки дійок та вимені ВРХ у формі спрею «Аргоцид – мідь». Із використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого препарату.

Визначено види первинного пакування, встановлено умови зберігання і терміни придатності розроблених ЛФ. Розроблені проекти технологічного регламенту та МКЯ на створені ВП. Досліджено фармакологічну ефективність та безпечність застосування розроблених ВП. На підставі мікробіологічного скринінгу доведено антимікробну дію розроблених препаратів для застосування у ветеринарії.

Ключові слова: ветеринарна фармація, технологія, ветеринарні препарати, мастит, велика рогата худоба, антимікробна дія, цитрат срібла, цитрат міді, інтрамамарний розчин, крем, спрей.

АННОТАЦИЯ

Полова Ж.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии лекарственных препаратов антимикробного действия для применения в ветеринарии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2019.

Диссертационная работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и технологии оригинальных отечественных ЛП антимикробного действия для применения в ветеринарии, а именно: антимикробного раствора для интрацистернального введения, для лечения СМ у крупного рогатого скота (КРС); крема антимикробного действия для профилактики маститов и гигиенического ухода за выменем коров и антисептического раствора для обработки сосков и вымени КРС в форме спрея.

Впервые предложен научно-методологический подход к ФР ЛП антимикробного действия с СЦ и МЦ для применения в ветеринарии. Обоснованы и гармонизированы с директивами ЕС основные аспекты по вопросам производства

ВП. На основании проведенного анализа установлены основные показатели качества исследуемых ВП и базовые принципы их технологии.

Обоснованы состав, рациональная технология и методы стандартизации антимикробного раствора в ампулах и флаконах для интрацистернального введения для лечения СМ у КРС «Аргоцид». С использованием современных методов исследований изучены физико-химические, технологические, микробиологические и фармакологические свойства разработанного препарата.

Научно обоснованы и экспериментально подтверждены состав, рациональная технология и методы стандартизации крема антимикробного действия для профилактики маститов и гигиенического ухода за выменем КРС «Аргоцид К». С использованием современных методов исследований изучены физико-химические, технологические, микробиологические свойства разработанного препарата. Фармакологическими исследованиями установлено, что препарат «Аргоцид К» обладает противовоспалительным и репаративным действием.

Обоснованы состав, рациональная технология и методы стандартизации антисептического раствора для обработки сосков вымени КРС в форме спрея «Аргоцид - медь». С использованием современных методов исследований изучены физико-химические, технологические, микробиологические свойства разработанного препарата.

Определены виды первичной упаковки, установлены условия хранения и сроки годности разработанных ЛФ. Разработаны проекты технологического регламента и методик контроля качества на созданные ВП.

Исследована фармакологическая эффективность и безопасность применения разработанных ВП. На основании микробиологического скрининга доказано антимикробное действие разработанных препаратов для применения в ветеринарии.

Ключевые слова: ветеринарная фармация, технология, ветеринарные препараты, мастит, крупный рогатый скот, антимикробное действие, цитрат серебра, цитрат меди, интрамаммарный раствор, крем, спрей.

SUMMARY

Polova Zh.M. Theoretical and experimental substantiation of composition and technology of medicinal preparations with antimicrobial effect for use in veterinary medicine. – Qualifying scientific work is a manuscript copyright.

Doctoral dissertation of a Doctor of Pharmaceutical Sciences degree by specialty 15.00.01 – Technology of Medicines, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy. – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The dissertation is dedicated to theoretical and experimental substantiation of the composition and technology of the original domestic medicinal preparations (MP) with antimicrobial action for use in veterinary medicine, in particular antimicrobial solution for intracisternal administration for the treatment of subclinical mastitis (SM) in cattle, antimicrobial cream for prophylaxis of mastitis and hygienic care for udder, and antiseptic solution for udder treatment in cattle in the form of spray.

The analysis of the current status of State regulation of veterinary preparations (VPs) manufacturing in Ukraine was carried out. There was established that Ukraine

implements standards and requirements of Good Manufacturing Practice. The analysis of the legislation regulating the procedure of trade and quality control of VPs in Ukraine and the EU countries indicates significant inconsistencies and actualizes problems of improving the regulatory framework with taking into account world standards. The list of registered VPs in Ukraine was investigated and analyzed.. It was established that the assortment of domestic highly effective low-toxic and economically advantageous VPs for use in obstetrics and gynecology for treating cattle is small, therefore, it is relevant to search for new veterinary medical forms (VMF) with the use of environmentally friendly substances.

The scientific and methodological approach for the development of metal citrates-containing veterinary preparations (VPs) with anti-mastitis action was proposed. Basic provisions on the production of veterinary drugs were substantiated and harmonized with EU directives. On the basis of the analysis carried out, the main indicators of the quality of the veterinary drugs were studied and the basic principles of their technology were established.

Scientific data regarding the analysis of approaches to the price formation (determination of a prime cost) of VPs with anti-mastitis effect, as well as availability of foreign and domestic VPs with anti-mastitis effect were improved and improved (analysis of the dynamics of price indices, liquidity ratios, adequacy and solvency of prices). For the first there were carried out calculations of prognostic prime cost of suggested for implementation into the production new VPs based on silver an copper citartes in three pharmaceutical forms (cream, solution for intracisternal administration and spray).

The composition of the original combined intramammary preparation (IP) with antimicrobial action in the form of a sterile aqueous solution containing silver citrate, D-panthenol and L-arginine for the treatment and prophylaxis of SM of cattle under the conventional name «Argocid» was substantiated. Selection of the quantitative composition of active substances and the excipients of the combined VP was carried out in order to confirm its stability. The use of povidone as a stabilizer in the VMF was substantiated. Certain technological techniques were used and research was conducted in order to increase the stability of the selected combination of active substances following the change its concentration in the solution. The influence of manufacturing modes and the sequence of introduction of components into a solution on the stability of IP were studied. The influence of primary packaging on the parameters of IP was studied.

The composition, rational technology and methods of standardization of cream with antimicrobial effect «Argocid K» for the prevention of mastitis and hygienic care of the udder in cattle was theoretically and experimentally substantiated. A complex of physical, structural and mechanical, microscopic studies of oil/water emulsion systems was carried out. The dependence of rheological behavior, physical and colloidal stability, dispersion of experimental samples on the change in the ratio of emulsifiers was analyzed.

The composition, rational technology and methods of standardization of an antiseptic solution (AS) for the treatment of cattle udder in the form of spray under the conventional name «Argocid-mid» were substantiated. With the use of modern research methods physical and chemical, technological, microbiological properties of the developed drug were studied.

The types of primary package, storage conditions and shelf life of the developed dosage forms were determined. A project of technological procedures and quality control techniques for established veterinary preparations were developed.

Pharmacological efficacy and safety of the developed veterinary drugs was studied. Based on the microbiological screening, the antimicrobial effect of the developed preparations for veterinary use has been proven.

The selection of technological process of industrial manufacturing of VPs with antimicrobial effect in three three pharmaceutical forms (cream, solution for intracisternal administration and spray was performed and substantiated; the projects of technological reglaments and Quality control techniques for the production of developed VPs were approved and implemented in the industrial conditions of “Brovarfarma” LLC.

The results of study were introduced in the teaching and learning process in the departments of higher education establishments of Ukraine.

Keywords: veterinary pharmacy, technology, veterinary preparations, mastitis, cattle, antimicrobial effect, silver citrate, copper citrate, intramammary solution, cream, spray.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ВЛЗ	– ветеринарний лікарський засіб
ВМ	– ветеринарна медицина
ВП	– ветеринарний препарат
ВРХ	– велика рогата худоба
ДР	– допоміжні речовини
ДФУ	– Державна фармакопея України
ІЗ	– інтрацистернальне / інтрамамарне застосування
I_p	– індекс цін
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛП	– лікарський препарат
ЛФ	– лікарська форма
МКЯ	– методики контролю якості
МЦ	– міді цитрат
ПАР	– поверхнево-активні речовини
ПП	– протимаститні препарати
C_{liq}	– показник ліквідності цін
СМ	– субклінічний мастит
СЦ	– срібла цитрат
ФР	– фармацевтична розробка

Підписано до друку 6.03.2019. Формат 60×84/16
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.
Ум. друк. арк. 2,55. Наклад 120 пр. Зам. № б/н.

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Академіка Павлова, 311.
Тел. (057) 751-79-25.

