

ISSN 0367-3057 (print), eISSN 2617-9628 (online). Фармац. журн. 2023. Т.78, № 6. 1–117

ISSN 0367-3057 (print)  
eISSN 2617-9628 (online)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ  
FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL

78 (6)•2023

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ  
СПОЛУК**

*Кленіна О. В., Чабан Т. І.*  
Використання баз даних хемоінформатики та біоінформатики у процесах комп'ютерного конструювання ліків (огляд) ..... 61

**ФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Оглобліна М. В., Бушувєва І. В., Мартинишин В. П., Парченко В. В., Соловійов С. О., Гладішева С. А.*  
Розроблення технології промислового виробництва з визначенням якості м'якого лікарського засобу «Ветмікодерм» для ветеринарії ..... 83

*Ярошенко А. О., Шпичак О. С., Хохленкова Н. В., Юр'єва Г. Б.*  
Розробка промислової технології рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого... 94

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,  
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Мазулін О. В., Фуклева Л. А., Стешенко Я. М., Мазулін Г. В., Салій О. О., Пучкан Л. О.*  
Дослідження вмісту каротиноїдів та хлорофілів у траві ефіроолійних видів роду *Thymus* L. у репродуктивний період.. 104

Покажчик статей, опублікованих у «Фармацевтичному журналі» за 2023 р. .... 114

**SYNTHESIS AND ANALYSIS  
OF BIOLOGICALLY  
ACTIVE COMPOUNDS**

*Klenina O. V., Chaban T. I.*  
Use of chemoinformatics and bioinformatics databases in the processes of computer-aided drug design (review) ..... 61

**PHARMACEUTICAL  
TECHNOLOGY**

*Ogloblina M. V., Bushueva I. V., Martynyshyn V. P., Parchenko V. V., Soloviov S. O., Gladisheva S. A.*  
Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine «Vetmikoderm» for veterinary ..... 83

*Yaroshenko A. O., Shpychak O. S., Khokhlenkova N. V., Yuryeva G. B.*  
Development of industrial technology of plant substance of viburnum opulus fruit liquid extract ..... 94

**PHYTOCHEMICAL  
RESEARCH**

*Mazulin O. V., Fukleva L. A., Steshenko Y. M., Mazulin G. V., Salii O. O., Puchkan L. O.*  
Study of carotenoids and chlorophylls content in *Thymus* L. essential oils genus species at the reproductive period ..... 104

Index of published articles of Farmatsevtichnyi zhurnal in 2023 ..... 114

М. В. ОГЛОБЛІНА<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>), канд. фарм. наук, доцент,

І. В. БУШУЄВА<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

В. П. МАРТИНИШИН<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6429-1722>), PhD,

В. В. ПАРЧЕНКО<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

С. О. СОЛОВЙОВ<sup>4</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), д-р фарм. наук, доцент,

С. А. ГЛАДИШЕВА<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>), канд. фарм. наук

<sup>1</sup> Навчально-науковий медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, Миколаїв

<sup>2</sup> Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

<sup>3</sup> Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

<sup>4</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

### РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА З ВИЗНАЧЕННЯМ ЯКОСТІ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ «ВЕТМІКОДЕРМ» ДЛЯ ВЕТЕРИНАРІЇ

**Ключові слова:** кількісний аналіз, якісний аналіз, технологічний процес, м'яка лікарська форма, лінімент, технологія виготовлення, виробництво

#### АНОТАЦІЯ

Добре відомо, що похідні 1,2,4-тріазолу мають широкий спектр біологічних властивостей, виявляючи водночас незначну токсичність. Оригінальне моделювання похідних 1,2,4-тріазолу дає змогу одержувати нові молекули з унікальними властивостями. Подібні цілеспрямовані зміни молекул користуються популярністю серед багатьох науковців, тому що дають можливість одержувати сполуки з «покращеними» властивостями. Такою сполукою стала субстанція 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфолін із перспективою створення м'якого лікарського засобу – лініменту «Ветмікодерм».

Головною перевагою такої лікарської форми є низька травматична дія на ушкоджені тканини, створення максимального контакту з рановою поверхнею тощо. Доведено, що наявні на ринку ветеринарних препаратів протимікробні засоби, зокрема і у формі мазей, гелей та лініментів, відзначаються тим, що не завжди стимулюють процеси регенерації тканин. Лікувальні засоби зі здатністю поліпшувати загоєння ран зазвичай мають незначні антисептичні властивості. За цих обставин пошук, розроблення та впровадження лікарських засобів, які мають протимікробну та протигрибкову дію, є надзвичайно актуальним питанням сучасної ветеринарної медицини.

Метою наших досліджень стало вивчення технологічних аспектів та особливостей виготовлення, обґрунтування складу та аналізу м'якої лікарської форми – препарату «Ветмікодерм».

У ході дослідження визначали показники якості препарату: зовнішній вигляд (фізичний стан, ступінь забарвлення, запах, прозорість), густину препарату, об'єм заповнення одиниці спожиткового пакування. Здійснювали ідентифікацію АФІ з визначенням його вмісту методом газової хроматографії. Застосовували метод зовнішнього стандарту. Мікробіологічну чистоту (бактерій, дріжджових та плісневих грибів (сумарно), наявність бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) визначали згідно з вимогами ДФУ методом мембранної фільтрації. Визначення нешкідливості робили за показником «аномальна токсичність».

На підставі проведених досліджень представлена розробка технології з визначенням якості лікарського засобу лініменту «Ветмікодерм», що забезпечує можливість одержання вказаної лікарської форми в промислових умовах. Запропоновані методи аналізу лікарської форми характеризуються чутливістю і відтворюваністю.

M. V. OGLOBLINA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),  
I. V. BUSHUEVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),  
V. P. MARTYNYSHYN <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6429-1722>),  
V. V. PARCHENKO <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>),  
S. O. SOLOVIOV <sup>4</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),  
S. A. GLADISHEVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

<sup>1</sup> Educational and Scientific Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv

<sup>2</sup> Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

<sup>3</sup> Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv

<sup>4</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## DEVELOPMENT OF INDUSTRIAL PRODUCTION TECHNOLOGY WITH DETERMINATION OF THE QUALITY OF A SOFT MEDICINE «VETMIKODERM» FOR VETERINARY

**Key words:** quantitative analysis, qualitative analysis, technological process, soft medicinal form, liniment, manufacturing technology, production

### ABSTRACT

It is well known, that 1,2,4-triazole derivatives have a wide range of biological properties, showing little toxicity. Original modeling of 1,2,4-triazole derivatives allows obtaining new molecules with unique properties. Such purposeful changes in molecules are popular among many scientists because they make it possible to obtain compounds with «improved» properties. Such a compound was the substance (4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-methyl)morpholine with the prospect of creating a mild medicinal product – liniment «Vetmikoderm».

The main advantage of these medicinal forms is a low traumatic effect on damaged tissue, creating maximum contact with the wound surface, etc. It has been proven, that the antimicrobial agents available on the veterinary drugs' market, including those ones in the form of ointments, gels and liniments, are characterized by the fact that they do not always stimulate tissue regeneration processes. Medicines with the ability to improve wound healing, as a rule, have minor antiseptic properties. Under these circumstances, the search, development and introduction of the medicines that have antimicrobial and antifungal action is an extremely urgent issue of modern veterinary medicine.

The aim of our research was to study the technological aspects and manufacturing features, the substantiation of the composition, the analysis of the soft medicinal form of the drug «Vetmikoderm».

During the research, the appearance, transparency, and thickness of the drug were determined. APHI identification was carried out with the determination of its content by the gas chromatography's method. The external standard method was used. Microbiological purity (bacteria, yeast and mold fungi (in total), the presence of bacteria of the *Enterobacteriaceae* family, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*) was determined in accordance with the requirements of the SPHU by the membrane filtration method. Sterile soy–casein agar was used to determine the total number of aerobic bacteria. Determination of harmlessness was carried out according to the «abnormal toxicity» indicator.

On the basis of the conducted research, the technological aspects and manufacturing features, substantiation of the composition, quantitative and qualitative analysis of the «Vetmikoderm» liniment were determined, which ensures the possibility of the medicinal form's obtaining in industrial conditions. The proposed methods of the medicinal form's analysis are characterized by sensitivity and reproducibility.

### Вступ

Добре відомо, що похідні 1,2,4-триазолу мають широкий спектр біологічних властивостей, виявляючи водночас незначну токсичність [1, 2]. Оригінальне моделювання похідних 1,2,4-триазолу дає змогу одержувати нові молекули з унікальними властивостями [3, 4]. Зміна молекулярного складу зазначених похідних за рахунок поєднання 1,2,4-триазолу з різними типовими фармакофорами призводить

до одержання перспективних сполук, які можуть бути у перспективі активними фармацевтичними інгредієнтами нових вітчизняних ліків [5]. Подібні цілеспрямовані зміни молекул користуються популярністю серед багатьох науковців, тому що дають можливість одержувати сполуки з «покрашеними» властивостями [6, 7].

З'ясовано, що впровадження у медичну практику лікарських засобів із новими фармакологічними властивостями, як правило, відбувається за рахунок оптимізації лікування зі застосуванням відповідних лікарських форм. Ефективність лікарського засобу залежить від багатьох факторів [11]. Як лікарські препарати для зовнішнього використання найвживанішими у практиці ветеринарної медицини є саме мазі, гелі та лініменти. Головною перевагою цих лікарських форм є низька травматична дія на пошкоджені тканини, створення максимального контакту з рановою поверхнею тощо [8].

Дерматози у дрібних домашніх тварин належать до особливо актуальних захворювань, оскільки завдають не лише значних матеріальних збитків, але й у разі ускладнення патологічного процесу можуть бути небезпечними для здоров'я людини. На сьогодні понад 25% випадків звернень власників собак до фахівців ветеринарної медицини пов'язані з патологією шкіри. Немає жодних сумнівів, що причиною шкірних захворювань у цих тварин є різноманітні організми (бактерії, віруси, гриби, рикетсії і т. п.), ектопаразити (кліщі, блохи, воші, волосоїди), аутоімунні та ендокринні порушення. Серед широкої гами збудників, що провокують розвиток дерматитів, особливе місце займають патогенні гриби (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*). При цьому неабияку роль у прояві вірулентних властивостей збудників мікозів відіграє низка чинників: порода, певна вікова група тварин, зниження резистентності макроорганізму, гормональний дисбаланс, порушення гомеостазу, хронічний перебіг деяких інфекційних чи інвазійних захворювань тощо.

Доведено, що наявні на ринку ветеринарних препаратів протимікробні засоби, зокрема і у формі мазей, гелей та лініментів, відзначаються тим, що не завжди стимулюють процеси регенерації тканин. Лікувальні засоби зі здатністю поліпшувати загоєння ран зазвичай мають незначні антисептичні властивості [9]. За цих обставин пошук, розроблення та впровадження лікарських засобів, які мають протимікробну та протигрибову дію, є надзвичайно актуальним питанням сучасної ветеринарної медицини [10, 11].

Основними компонентами комплексного лікування мікозів шкіри є фунгіцидні і фунгіостатичні засоби зовнішнього використання, оскільки препарати системної дії мають багато протипоказань. М'які лікарські форми протигрибової дії за місцевого їх застосування безпосередньо впливають на осередок ураження або вже розвиненого на цьому тлі запального процесу, на збудників захворювань тощо. Тому розроблення і впровадження в практику ветеринарної медицини нових препаратів у м'яких лікарських формах із протигрибовою дією та здатністю виявляти протимікробний ефект щодо супутньої вторинної мікрофлори і водночас діяти десенсибілізуюче є надзвичайно актуальною проблемою і потребує глибоких досліджень.

**Метою** наших досліджень було вивчення технологічних аспектів та особливостей виготовлення, обґрунтування складу, аналізу м'якої лікарської форми препарату «Ветмікодерм».

## Матеріали та методи дослідження

Діюча речовина препарату «Ветмікодерм» 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін – кристалічний порошок світло-жовтого кольору, легко розчинний у диметилсульфоксиді, етанолі, практично нерозчинний у воді.

До складу препарату входить: 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін – активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – 10% (м/м); олія розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) J. Gaertn., син. *Carduus marianus* L.), 100%, холодного чавлення (розчинник), згідно з ТУ У 10.437396500-001:2015, або ТУ У 1.4-1945822130-002:2016 – до 100%(м/м).

Визначення зовнішнього вигляду (консистенції, ступеня каламутності та ступеня забарвлення) препарату здійснюють візуально за денного освітлення. Прозорість або ступінь каламутності препарату визначають згідно з ДФУ 2.0, т. 1, с. 47, шляхом порівняння з водою очищеною.

Визначення ступеня забарвлення препарату роблять візуально за методом ІІ, згідно з ДФУ 2.0, т. 1, с. 49.

Визначення густини препарату – відношення маси речовини до її об'єму за температури 20 °С, здійснюють гравіметрично за методом 1 згідно з ДФУ 2.0, т.1, с. 55, або за методом 2 згідно з ГОСТ 18995.1. Значення густини препарату ( $\rho_{20}$ ), в г/см<sup>3</sup> (= г/мл), обчислюють згідно з формулою 1:

$$\rho_{20} = \frac{m_2 - m_1}{V_p}, \quad (1)$$

де  $m_1$  – маса пікнометра, г;

$m_2$  – маса пікнометра з препаратом, г;

$V_p$  – номінальний об'єм пікнометра, см<sup>3</sup> (= мл).

За результат випробування приймають середнє арифметичне результатів двох паралельних визначень густини, відносна допустима розбіжність між якими не має перевищувати 0,002 г/см<sup>3</sup> (розрахунки здійснюють відповідно до вимог ГОСТу 27025).

Ідентифікацію АФІ препарату здійснюють одночасно з визначанням його вмісту методом газової хроматографії (ГХ). Застосовують метод зовнішнього стандарту, порівнюючи на хроматограмах *розчину порівняння* (розчину робочого СЗ–АФІ) час виходу піка СЗ–АФІ препарату – 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну з часом виходу основного піка на хроматограмах випробовуваного розчину (розчину робочого випробовуваного зразка препарату), а також порівнюють хроматограми випробовуваного розчину і розчину порівняння з хроматограмами олії.

*Приготування розчину робочого випробовуваного зразка препарату (випробовуваного розчину)*

До близько 1г (точна наважка) препарату в мірній колбі ємністю 100 мл додають 50 мл *n*-гексану, ретельно перемішують, інкубують в УЗ-бані упродовж 10 хв за температури 40 °С, охолоджують до кімнатної температури, доводять об'єм розчину у колбі до мірної риски тим самим розчинником та ретельно перемішують (розчин 1).

5 мл (точний об'єм) розчину 1 у мірній колбі ємністю 50 мл доводять тим самим розчинником до мірної риски та ретельно перемішують (розчин 2). Розчин 2 використовують свіжоприготованим. Аліквоту розчину 2 об'ємом 1,5 мл безпосередньо перед інжекцією фільтрують крізь мембранний фільтр у скляну віалу 1 мл для газової хроматографії (випробовуваний розчин). Випробовуваний розчин використовують *ex tempore*.

*Приготування розчину робочого СЗ АФІ (розчину порівняння)*

Близько 100 мг (точна наважка) субстанції 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну використовують для готування розчину порівняння за тією самою схемою, за якою готують випробовуваний розчин. У 1 мл розчину порівняння міститься близько 0,100 мг 99,5%-го 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-

триазол-3-іл)метил)морфоліну. Розчин порівняння придатний упродовж одного дня за умови його зберігання у холодильнику у герметично закритому скляному посуді з темного скла.

*Приготування розчину робочого зразка олії розторопші (розчину ОР)*

Близько 1 г (точна наважка) олії розторопші використовують для готування розчину ОР за тією самою схемою, за якою готують випробовуваний розчин. Розчин ОР використовують *ex tempore*.

Аналіз виконують на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором (ПІД). Одержують почергово не менше 5 хроматограм розчину порівняння, випробовуваного розчину та розчину ОР за таких умов:

- капілярна хроматографічна колонка DB-5 ms 5% Phenyl Methyl Silox розміром 30 м × 250 мкм × 0,25 мкм;
- газ-носії – гелій 99,9999%;
- швидкість потоку рухомої фази – 1,6 мл/хв (у режимі постійного потоку);
- температура блоку введення проб – 230 °С, температуру піднімають зі швидкістю 12 °С/с до температури 275 °С;
- об'єм інжекції – 0,5 мкл у режимі пульсової інжекції з поділом потоку у співвідношенні 1:30;
- температура термостата програмована, початкова – 80 °С (затримка 1 хв), далі збільшення температури відбувається за схемою: зростання зі швидкістю 40 °С/хв до 240 °С, далі – зростання зі швидкістю 10 °С/хв до 280 °С, далі – зі швидкістю 2 °С/хв до досягнення температури 300 °С (затримка 1хв);
- витрати газів на детекторі: потік водню – 30 мл/хв, потік повітря – 300 мл/хв, піддування гелію (make up) – 10 мл/хв;
- температура ПІД становить 250 °С.

Спершу хроматографують розчин порівняння. Одержують не менше 3 хроматограм. Другою чергою хроматографують випробовуваний розчин, після якого хроматографують розчин ОР, для кожного з яких теж одержують не менше, ніж по 3 хроматограми.

Вміст  $C_{18}H_{34}N_4OS$  у препараті ( $X$ ), у мг/г, розраховують за співвідношенням площ відповідних піків на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння, за формулою 2:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P_0}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100}, \quad (2)$$

де  $S_0$  – середнє значення площі основного піка, вираховане за хроматограмами розчину порівняння;

$S_1$  – середнє значення площі основного піка, вираховане за хроматограмами випробовуваного розчину;

$m_0$  – маса наважки СЗ–АФІ, використана для приготування розчину порівняння, мг;

$m_1$  – маса наважки препарату, використана для приготування випробовуваного розчину, г;

$P_0$  – вміст основної речовини  $C_{18}H_{34}N_4OS$  у відсотках (99,5%) у СЗ–АФІ;

100 – фактор перерахунку відсотків у частки одиниці.

*Мікробіологічну чистоту* визначають згідно з вимогами ДФУ 2.0, т. 1, с. 251, та ДФУ 2.0, т. 1, с. 259, методом мембранної фільтрації. 10 г препарату у спожитковому пакованні витримують із постійним перемішуванням на водяній бані за температури 40–42 °С до максимального розчинення дрібнодисперсних частинок

АФІ (близько 30–40 хв), далі одразу кількісно переносять препарат до стерильної мірної колби об'ємом 100 мл, використовуючи 20–30 мл підігрітого до 40 °С стерильного ізопропілміристату, додають 5 г стерильного полісорбату-80, ретельно перемішують та підігрівають на водяній бані за температури 40–42 °С до повного розчинення препарату. Після цього повільно вносять 30 мл попередньо підігрітої до температури 42 °С стерильної типової нейтралізуючої рідини, вносять близько 5 г стерильних скляних намистинок, інтенсивно струшують колбу з розчином, поступово додаючи у колбу, попередньо підігрітій до 42 °С, буферний розчин із натрій хлоридом та пептоном рН 7,0 до мірної риски, при цьому суміш у колбі ретельно перемішують упродовж не більше 30 хв. Одержану емульсію (розведення препарату 1:10) використовують для подальшого випробування.

Для виконання випробування використовують метод мембранного фільтрування. Використовують фільтраційну установку, що дає можливість перенесення мембранного фільтра на поживне середовище. Використовують мембранні фільтри з діаметром пор 0,45 мкм. Підготований зразок – розведення 1:10, використовують окремо для кожного випробування, при цьому кожного разу використовують окремий мембранний фільтр. За необхідності підготоване розведення 1:10 розводять до 1:20, 1:40, 1:100 буферним розчином із натрій хлоридом та пептоном, рН 7,0, попередньо підігрітим до 42 °С.

Із кожного розведення досліджуваного зразка використовують для фільтрації 10 мл розчину. Кожен мембранний фільтр промивають 5 порціями по 20 мл стерильної типової нейтралізуючої рідини, після чого промивають ще 3 порціями буферного розчину з натрій хлоридом та пептоном рН 7,0.

Для визначення загальної кількості аеробних бактерій використовують стерильний соєво-казеїновий агар. По 1 промитому фільтру вміщують на поверхню агару в чашці Петрі. Інкують зразки за температури від 30 °С до 35 °С упродовж від 3 до 5 діб.

Для визначення загальної кількості дріжджових та плісневих грибів аналогічно використовують чашки Петрі з поживним середовищем сабуро-декстрозним агаром. Чашки із сабуро-декстрозним агаром інкують за температури від 20 °С до 25 °С упродовж від 5 до 7 діб.

Для кожного розведення використовують не менше трьох чашок із кожним поживним середовищем. Обчислюють середнє арифметичне значення числа колоній і визначають число колонієутворюючих одиниць (КУО) у 1 грамі, враховуючи розведення проби. Випробування на наявність окремих мікроорганізмів виконують згідно з ДФУ 2.0, т. 1, с. 258.

#### *Визначення нешкідливості за показником «аномальна токсичність»*

Загальний принцип випробування полягає у визначенні аномальної токсичності на клінічно здорових білих мишах обох статей, масою 19–21 г. Перед проведенням випробування 5 клінічно здорових інтактних білих мишей упродовж 6–14 діб утримують на карантині та постійному збалансованому раціоні. Тварин утримують у приміщенні з постійною кімнатною температурою упродовж 24 год перед проведенням і під час досліду. Дві години перед зважуванням і відбором тварин не годують і не напувають. Для визначення нешкідливості препарату дослідних тварин використовують для випробування лише один раз. Не дозволяється проводити випробування на тваринах, яких використовували раніше для інших випробувань.

Тест-дозу препарату 0,5 мл вводять внутрішньошлунково за допомогою металічного зонду (ін'єкційна голка з наплавленим оловом) одній миші. Препарат вважають нешкідливим, якщо упродовж часу спостереження (72 год) після введення препарату усі тварини залишилися живими та клінічно здоровими. Якщо після введення ви-



пробовуваного препарату загинула хоча б одна миша, дослід повторюють на 5 мишах; якщо загинуло дві миші – дослід повторюють на 15 тваринах. Вважається, що випробовуваний препарат пройшов випробування, якщо у повторному дослідженні не відмічено загибелі мишей, і за сумою двох випробувань загибель тварин не перевищувала 10% усіх дослідних особин. У всіх інших випадках препарат бракується.

Дослідження здійснювали за загальними етичними принципами експериментів на тваринах, що ухвалені Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). До експерименту залучали статевозрілих самців і самок (вік – 6–8 місяців). Результати вивчення гострої токсичності препарату наведено у табл. 1.

Таблиця 1

**Показники гострої токсичності препарату «Ветмікодерм» за внутрішньошлункового введення (обчислення  $LD_{50}$  за методом Г. Кербера)**

Показник	Дози препарату, мг/кг				
	5 000	10 000	15 000	20 000	25 000
Вижило, гол.	6	5	3	2	0
Загинуло, гол.	0	1	3	4	6
<i>z</i>	0,5	2,0	3,5	5,0	
<i>d</i>	5 000	5 000	5 000	5 000	
$\Sigma(zd)$	2 500	10 000	17 500	25 000	

$DL_{50}$  розраховували за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma(z d)/m \quad (3),$$

де  $DL_{100}$  – доза, від якої загинули всі тварини;

$\Sigma$  – символ суми;

*z* – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

*d* – різниця двох наступних доз;

*m* – кількість тварин у групі на кожну дозу.

Згідно з формулою (3)  $DL_{50}$  препарату «Ветмікодерм» становила:

$$DL_{50} = 25\,000 - [(2\,500 + 10\,000 + 17\,500 + 25\,000):6] = 15\,833,2 \text{ мг/кг маси тіла.}$$

Отже, відповідно до класифікації речовин за токсичністю, згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011, досліджуваний засіб за внутрішньошлункового введення належить до 4 класу токсичності, тобто до малотоксичних речовин.

**Результати дослідження та обговорення**

Для виготовлення препарату використовують сировину вітчизняного виробництва – субстанцію (4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін, згідно ТУ У 21.2-00492990-017:2020 – активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) та олію розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) J. Gaertn., син. *Carduus marianus* L.) 100%, холодного чавлення (розчинник), згідно з ТУ У 10.437396500-001:2015 або ТУ У 1.4-1945822130-002:2016), яка відповідає вимогам чинних нормативних документів на неї. Субстанція зареєстрована, має реєстраційне посвідчення Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів і дозволена до застосування в Україні.

За органолептичними та фізико-хімічними показниками препарат має відповідати вимогам, які наведено в табл. 2.

## Показники якості препарату

Найменування показника	Характеристики та норми
1. Опис (фізичний стан, ступінь забарвлення та запах)	Від світло-жовтого до жовтого, з ледь коричневатим відтінком, олійна суспензія з легким запахом олії розторопші, з дрібнодисперсними світло-коричневатими флокулами, допускається осад, що легко диспергується у разі збовтування
2. Густина, $\rho_{20}$	Від 0,990г/см <sup>3</sup> до 1,020г/см <sup>3</sup>
3. Об'єм заповнення одиниці спожиткового пакування	1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл. Допустиме відхилення від номінального значення $\pm 3\%$
4. Ідентичність АФІ	Позитивна
5. Вміст АФІ	(100 $\pm$ 10) мг/г
6. Мікробіологічна чистота: – бактерій – дріжджових та плісневих грибів (сумарно) – наявність бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> і <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Не більше 100 КУО/г; Не більше 50 КУО/г;  Не допускається
7. Нешкідливість (за показником «аномальна токсичність»)	Має бути нешкідливим

Технологічний процес виробництва ветеринарного препарату «Ветмікодерм» лінімент включає такі стадії:

ДР. 1. Санітарна підготовка виробництва;

ДР. 2. Підготовка сировини;

ДР. 2.1. Відважування та відмірювання сировини;

ТП. 3 Приготування лініменту;

ТП. 3.1 Приготування олійного розчину АФІ;

ТП. 3.2 Фільтрація розчину;

ТП. 3.3 Введення МГД в олійний розчин АФІ;

ТП. 3.4 Деаерація композиції;

ПМВ. 4. Упаковка, маркування, відвантаження лініменту;

ПМВ. 4.1 Підготовка флаконів;

ПМВ. 4.2 Підготовка ковпачків;

ПМВ. 4.3 Наповнення, закупорювання флаконів;

ПМВ. 4.4 Упаковка та маркування готової продукції. Блок-схему технологічного процесу виготовлення лініменту наведено на рисунку.

#### Маркування

Маркування виконують згідно з ДСТУ ОІМЛ R79. Кожну одиницю спожиткового пакування маркують етикеткою, на якій вказують:

– назву країни;

– назву та повну адресу, телефон виробника, адресу потужностей виробництва, знак для товарів та послуг (за наявності);

– найменування продукції;

– склад та призначення;

– спосіб використання;

– напис «Тільки для зовнішнього застосування!»;

– масу нетто;

- позначення цих ТУ;
- дату виготовлення (число, місяць, рік);
- термін придатності;
- умови зберігання.

Кожна одиниця групової тари (коробка, ящик) маркується етикеткою, де вказано: країну, назву, повну адресу та телефон виробника, знак для товарів та послуг (за наявності), найменування препарату, вміст діючої речовини, число флаконів у коробці, ящику, умови зберігання, номер серії, номер контролю, термін придатності, дату виготовлення, попереджуючі написи – «Для ветеринарної медицини», «Для перорального застосування», штрих-код EAN (за обов'язкового введення) згідно з ДСТУ 3147, знак відповідності згідно з ДСТУ 2296 (для сертифікованої продукції). Етикетки виготовляють із паперу етикеткового, згідно з чинною НД, або крейдового паперу, згідно з ДСТУ ГОСТ 21444, або офсетного чи іншого паперу, згідно з чинних НД, якість якого не нижче вказаного. Етикетки можуть виготовляти по типу імпортованих клейких етикеток. Текст маркування, а також листівки-вкладки та пакувальний аркуш виконують українською мовою. У разі поставок на експорт текст маркування та листівки-вкладки виконують мовою, вказаною в контракті. Транспортне маркування має відповідати вимогам згідно з ГОСТ 14192 із нанесенням застережних та маніпуляційних знаків: «Крихке. Обережно», «Верх», «Берегти від вологи», «Оберігати від нагрівання», «Дотримуватися інтервалу температур», «Не заморожувати». Суміщення транспортного маркування та маркування, що характеризує запаковану продукцію, на одному боці транспортної тари не допускається.

#### *Пакування*

Препарат пакують згідно з ДСТУ ISO 15378. Препарат фасують у флакони з темного скла з горловиною з гвинтовою різьбою по 10, 20 та 50 мл для фармацевтичної продукції згідно з діючою НД.

Флакони закупорюють ковпачками пластиковими з гвинтовою різьбою для фармацевтичної продукції, спорядженими м'якими пластиковими герметизуючими прокладками згідно з чинною НД, що забезпечує відповідну якість препарату впродовж терміну його придатності. Флакони з препаратом вкладають у коробки з картону (групова тара першого порядку) згідно з діючою НД та пакують у ящики з картону гофрованого (групова тара другого порядку, може слугувати транспортною тарою) згідно з діючими НД. Вільний простір дозволяється заповнювати макулатурою паперовою згідно з ДСТУ 3500. У групову та транспортну тару (коробку, ящик) вкладають листівки-вкладки кількістю, що відповідає кількості спожиткових флаконів, та пакувальний аркуш, на якому вказують:

- назву підприємства-виробника;
- назву препарату;
- номер серії;
- кількість одиниць споживчої тари в коробці;
- прізвище або номер пакувальника.

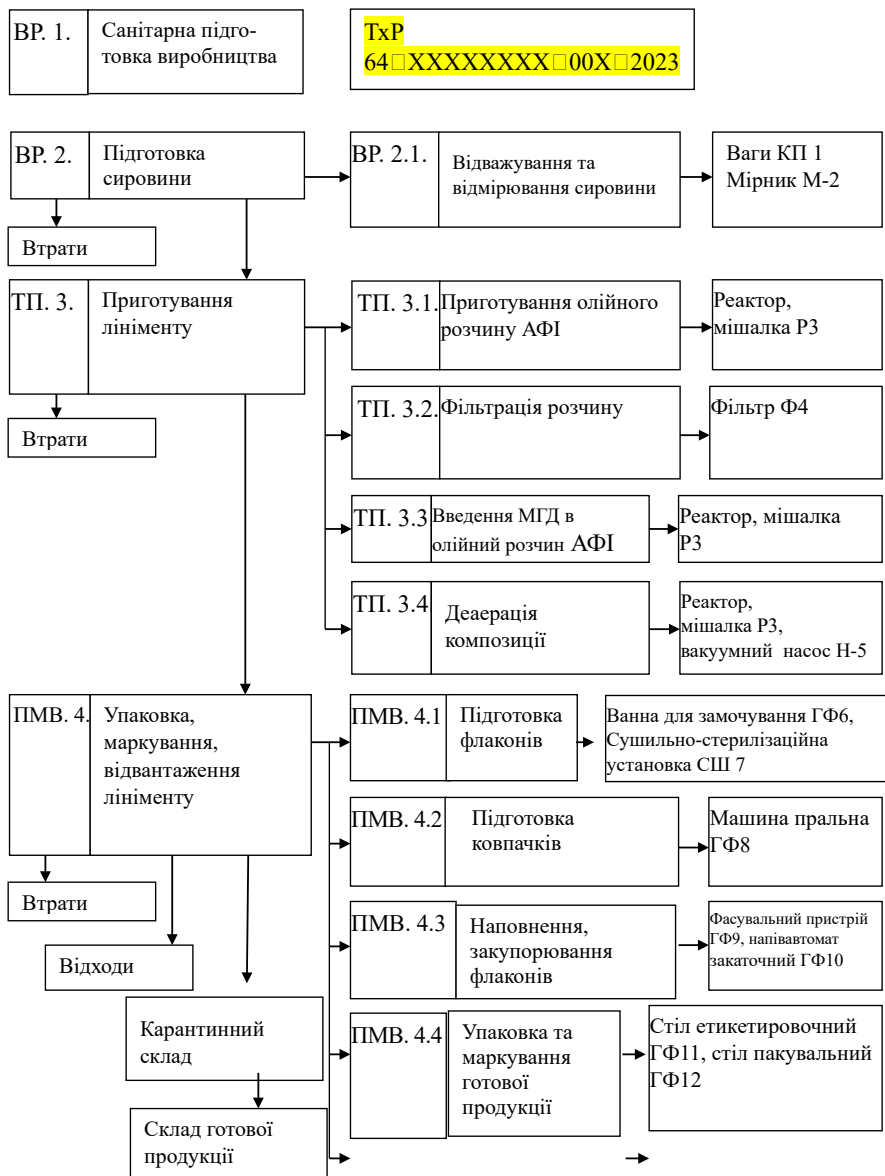


Рис. Блок-схема технологічного процесу виготовлення лініменту «Ветмікодерм»

### Висновок

Здійснено розроблення технології з визначенням якості м'якого лікарського засобу – лініменту «Ветмікодерм», що забезпечує подальшу можливість одержання вказаної лікарської форми в промислових умовах.

Автори статті щиро дякують Збройним Силам України та науковому журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

### Список використаної літератури

1. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану / Дис. ... канд. фарм. наук – К., 2006. – 207 с.
2. Парченко В. В. Противірусна активність похідних 1,2,4-триазолу // Фармац. журн. – 2011. – № 3. – С. 49–53.

3. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives // *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice.* – 2017. – V. 10, N 2. – P. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409–2932.2017.2.103517>.
4. *Danilchenko D. M., Parchenko V. V.* Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives // *Zaporozhye Medical Journal.* – 2017. – V. 19, N 1. – P. 105–107. <https://doi.org/10.14739/2310–1210.2017.1.91735>
5. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2018. – V. 9, N 3. – P. 463–470.
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V. et al.* Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice.* – 2012. – V. 12, N 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. *Мартинишин В. П., Гунчак В. М., Гутий Б. В., Глух О. С.* До методики приготування лініменту на основі тіопохідної триазолу та його оцінка за фізичними властивостями і дією на окремі мікроорганізми та грибки // *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького.* – 2017. – Т. 19, № 82. – С. 36–40.
9. *Hunchak V. M., Martynyshyn V. P., Gutyj B. V., Hunchak A. V. et al.* Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020 – V.11, N 2. – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. *Соловьев О. С., Тихонов О. І., Ярних Т. Г. та ін.* Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення // *Фармац. журн.* – 2014. – № 1. – С. 3–21.
11. *Бушусєва І. В.* Технологічні аспекти виробництва 1% ін'єкційного розчину «Авесстим» // *ScienceRise.* – 2015. – № 2 (1). – С. 101–105. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.37794>

## References

1. *Parchenko V. V.* Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tionu, yaki mistyat' yadro furanu / *Dys. ... kand. farm. nauk* – К., 2006. – 207 s.
2. *Parchenko V. V.* Protyvirusna aktyvnist pokhidnykh 1,2,4-tryalolu // *Farmats. zhurn.* – 2011. – № 3. – S. 49–53.
3. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives // *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice.* – 2017. – V. 10, N 2. – P. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409–2932.2017.2.103517>.
4. *Danilchenko D. M., Parchenko V. V.* Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives // *Zaporozhye Medical Journal.* – 2017. – V. 19, N 1. – P. 105–107. <https://doi.org/10.14739/2310–1210.2017.1.91735>
5. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2018. – V. 9, N 3. – P. 463–470.
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V. et al.* Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice.* – 2012. – V. 12, N 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. *Martynyshyn V. P., Hunchak V. M., Hutyj B. V., Hlukh O. S.* Do metodyky pryhotovannia linimentu na osnovi tiopokhidnoi triazolou ta yoho otsinka za fizychnymy vlastyvyostyamy i diieiu na okremi mikroorhanizmy ta hrybky // *Naukovyi visnyk LNUVMB imeni S. Z. Gzhytskoho.* – 2017. – Т. 19, № 82. – С. 36–40.
9. *Hunchak V. M., Martynyshyn V. P., Gutyj B. V. et al.* Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020 – V. 11, N 2. – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. *Solovev O. S., Tykhonov O. І., Yarnykh T. H. та ін.* Problema naukovoho obhruntuvannia tekhnolohii ekstemporalnoi retseptury ta shliakhy ii vyrishennia // *Farmats. zhurn.* – 2014. – №1. – С. 3–21.
11. *Bushuieva I. V.* Tekhnolohichni aspekty vyrobnytstva 1% iniektiinoho rozchynu «Avesstym» // *ScienceRise.* – 2015. – № 2 (1). – С. 101–105. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.37794>

Надійшла до редакції 1 листопада 2023 р.

Прийнято до друку 5 грудня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: [valery999@ukr.net](mailto:valery999@ukr.net)

(Бушусєва І. В.)