

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико–фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико–фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КЛЬОСОВА КСЕНІЯ ГЕННАДІЇВНА

УДК 615.454.2.032.671:661.158].012.036.8–029:33

ДИСЕРТАЦІЯ

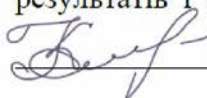
**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ТА ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ
ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРИТІВ**

22 – Охорона здоров'я

226 – Фармація, промислова фармація

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Кльосова К. Г.

Науковий керівник: Бушуєва Інна Володимирівна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Запоріжжя – 2025

АНОТАЦІЯ

Кльосова К. Г. Фармакоєкономічне та технологічне обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв для лікування ендометритів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертаційна робота на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація. – Запорізький державний медико–фармацевтичний університет МОЗ України, 2025.

Запорізький державний медико–фармацевтичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Дослідження виконано на базі кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико–фармацевтичного університету МОЗ України.

Дисертаційна робота присвячена розробці щодо фармакоєкономічного та технологічного обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв для лікування ендометритів з діючою речовиною класу похідних 1,2,4–триазолу.

У дисертаційній роботі запропоноване нове рішення актуальної проблеми сучасної ветеринарії – створення нового лікарського препарату у вигляді супозиторію для лікування ендометритів великої та малої рогатої худоби.

Перший розділ дослідницької роботи присвячений теоретичному питанню. В результаті опрацювання літературних джерел уточнено дані щодо хімічних властивостей та біологічної дії похідних 1,2,4–триазолу; деяким реакціям 1,2,4–триазолів, їх хімічним властивостям, перетворенню та біологічним властивостям похідних 1,2,4–триазолу.

Відомо, що похідні 1,2,4–триазолу зарекомендували себе як окремий клас біологічно активних сполук, володіючи при цьому широким спектром властивостей. Особливої уваги заслуговує піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетат (умовна назва – трифузол), діюча речовина

вітчизняних ветеринарних препаратів «Трифузол 1% розчин», «Трифузол нео» та «Трифузол 2,5% розчин для ін'єкцій». Препарати володіють антиоксидантною, імуномодельюючою, гепатопротекторною діями, підвищують вміст загального білка сироватки крові, креатиніну, глюкози, знижують активність лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтранспептидази та зменшують рівень білірубину, сечовини, триацилгліцеролів. Мають виражену бактеріостатичну активність по відношенню до кишкової палички й ентеробактера. Їх доцільно застосовувати для корекції перебігу запальних процесів у тварин шляхом антиоксидантного впливу, імуностимуляції, нормалізації обміну речовин. Рекомендовано також при комплексному лікуванні гнійних запальних процесів (інфіковані рани, абсцеси, флегмони), для прискорення загоювання ран та профілактики їх гнійно-запальних ускладнень у післяопераційний період.

Другий розділ дослідження містить дані з обґрунтування вибіру загальної методології та дизайну дослідження. Наведена робоча рецептура вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатом та надана характеристика об'єктів дослідження.

Запропоновано: методологія фармацевтичної розробки супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатом; метод виготовлення супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатом. Приведено результати вивчення фармакокінетичних показників у вагінальних супозиторіях з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатом; розроблення загальної методики кількісного визначення субстанції піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату; спосіб кількісного визначення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатом у ветеринарних шипучих супозиторіях для внутрішньоматкового застосування спектрофотометричним методом.

У третьому розділі дисертантом представлені дослідження стану, перспектив розвитку внутрішнього вітчизняного ринку ветеринарних препаратів та фармакоекономічних аспектів лікування гінекологічних захворювань тварин. Ретроспективний аналіз стану та перспективи розвитку внутрішнього вітчизняного ринку ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань тварин показав, що проблема розширення номенклатури вітчизняних ветеринарних лікарських засобів, які використовуються для лікування акушерсько – гінекологічних захворювань, є важливою для сучасної ветеринарії в цілому та фармацевтичного сектору зокрема. Визначено, що тенденція росту захворювань на ендометрит тварин різної етіології та частоти розвитку зумовлених ними ускладнень (вторинні інфекції, екзема, неплідність тощо) спостерігаються в Україні за останні роки. Досліджено сегмент ліцензіатів українського ринку ветеринарних препаратів та ветеринарної практики. Запропоновано концептуальні підходи до моделі управління логістичними потоками ветеринарних препаратів при застосуванні комбінації аналізу ABC – XYZ. Розрахована фармакоекономічна ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів за чотирима схемами.

Доповнено наукові дані, що ендометрит – це запалення слизової оболонки матки, в свою чергу запалення – це специфічна або неспецифічна імунна відповідь макроорганізму на ушкодження тканин або вторгнення іншим організмом, сприйнятим, як чужорідним. Ендометрити класифікуються за характером запального процесу (катаральні, гнійно–катаральні, фібринозні, некротичні), за перебігом (гострі, підгострі, хронічні), за проявами (клінічно виражені, приховані). Гострі катаральні і катарально гнійні ендометрити зустрічаються, головним чином, як ускладнення після пологів при затриманні посліду, субінволюції та атонії матки, внутрішньоутробній інфекції, грубої акушерської допомоги, як ускладнення після аборту. Серед збудників запалення в матці у великої рогатої худоби виділяють синегнойну паличку, стрептокок, стафілокок, кишкову паличку, а в окремих випадках збудників некробацильозу,

бруцельозу, вібриозу. Іноді масові ендометрити у корів виникають при доплекковій інфекції в господарстві. Частіше за все ендометрити виникають при інфікуванні матки декількома різними видами мікробів. За сприятливих умов сапрофіти іноді перетворюються в хвороботворні мікроорганізми, що викликають важкі запальні процеси. Коли це відбувається в матці корови, клінічні наслідки передбачають втрату плідності, збільшення інтервалу між заплідненнями, неможливості запліднення з першого разу, а також погіршення багатьох інших показників відтворення.

Маркетингові та фармакоекономічні дослідження ветеринарних препаратів в нашій країні проводили учені: Бушуєва І. В. (Запоріжжя), Грошовий Т. А. (Тернопіль), Коцюмбас І. Я., Косенко Ю.М., Гаврилук А. Г. (Львів), Пономаренко М. С., Полова Ж. М. (Київ), Ярних Т. Г. (Харків). З огляду на актуальність розширення ринку ветеринарних препаратів, вважаємо за доцільне проведення аналізу асортименту ветеринарних лікарських форм, зареєстрованих в Україні.

У ветеринарній практиці для лікування ендометритів знаходять застосування багато лікарських форм, що вводяться внутрішньоматково (розчини, емульсії, суспензії, палички, таблетки, брикети, супозиторії, мазі), серед яких найбільш поширеними є тверді форми. Вітчизняний фармацевтичний ринок ветеринарних лікарських засобів не має напруги в таких препаратах. Але, створення вітчизняної нової лікарської форми – вагінальних супозиторіїв є актуальним питанням сьогодення та перспективним напрямом наукових досліджень у рамках програми імпортозаміщення.

Відомо, що супозиторії мають ряд переваг перед іншими лікарськими формами. Перш за все, це пришвидшене надходження діючої речовини у великий круг кровообігу. По-друге, можливість заміни ін'єкційного шляху введення, зменшення алергічних проявів і безболісність введення. Вагінальні супозиторії в основному призначені для місцевої дії: протизапальної,

ранозагоювальної, дезінфекційної, протизапальної, в'язучої, припікальної, анестезувальної.

Четвертий розділ дисертаційної роботи представлений дослідженнями з питань хіміко–технологічних аспектів виготовлення вагінальних супозиторіїв для лікування ендометритів; вивчення впливу концентрації поверхнево–активних речовин на вивільнення субстанції піперидиній піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо) ацетату (умовна назва трифузол) з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв та впливу типу носія та ПАР на виділення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв. Надані наукові опрацювання із спектрофотометричного визначення субстанції трифузолу у ветеринарному супозиторії, розробки технології виробництва вагінальних супозиторіїв з трифузолом, фармакокінетичних досліджень трифузолу у вагінальних супозиторіях та розробки методів контролю якості вагінальних супозиторіїв з трифузолом.

На наступному етапі експерименту було проведено клінічні дослідження та надані результати впливу запропонованої нової лікарської форми у вигляді ветеринарних вагінальних шипучих супозиторіїв з трифузолом на перебіг запальних процесів ендометрія у корів.

Розроблено проєкт лабораторного регламенту та методи контролю якості ветеринарного супозиторію з трифузолом, опробовані на потужностях ТОВ Німецько–української виробничої фірми «Бровафарм».

Запропонована технологія виготовлення шипучих супозиторіїв з піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо) ацетатом, яка забезпечує лікарській формі високі фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості.

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель «Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій» (Бушуєва І. В., Парченко В. В., Кльосова К. Г.) № документу – 136849. Патент опубліковано 25.09.2019, бюл. № 17/2019. (доступно на:

<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1374746/>) та *свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір* № 88207 від 06.05.2019 р., Україна. Науковий твір «Question of sales of veterinary medicines in directive 2001/82 / ec of the european parliament and of the council on the community commodity for veterinary medicines».

Практичне значення одержаних результатів полягає в комплексних дослідженнях щодо спектрофотометричного визначення і фармакокінетичних дослідженнях трифузолу у вагінальних шипучих супозиторіях; розробці методів контролю якості вагінальних супозиторіїв з трифузолом та фармацевтичній розробці.

Ключові слова: ендометрит, вагінальні супозиторії, похідні 1,2,4-триазолу, піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (трифузол), маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок, фармакоеконімічні дослідження, розробка технології виготовлення, склад лікарської форми, спектрофотометрія, аналіз, методи контролю якості, фармацевтична розробка, технологія виготовлення

ANNOTATION

Klyosova K. H. Pharmacoeconomic and technological substantiation of the composition of vaginal suppositories for the treatment of endometritis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy (PhD) by specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy» (22 Healthcare) – Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

The research was carried out at the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology of Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy, Ministry of Healthcare of Ukraine.

The dissertation is devoted to the scientific development of pharmacoeconomic and technological substantiation of the composition of vaginal suppositories for the treatment of endometritis with the active substance of the class of 1,2,4–triazole derivatives.

The thesis proposes a new solution to an urgent problem of modern veterinary medicine – the creation of a new drug in the form of a suppository for the treatment of endometritis in cattle and small cattle.

The first chapter of the research work is devoted to the theoretical issue. As a result of studying the literature, the data on the chemical properties and biological action of 1,2,4–triazole derivatives; some reactions of 1,2,4–triazoles, their chemical properties, transformation and biological properties of 1,2,4–triazole derivatives were clarified.

It is known that 1,2,4–triazole derivatives have established themselves as a separate class of biologically active compounds, possessing a wide range of properties.

Particularly noteworthy is piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate, the active ingredient of the domestic veterinary drugs Trifuzol 1% solution and Trifuzol neo in solution and injectable dosage forms, respectively.

The drugs have antioxidant, immunomodulatory, hepatoprotective effects, increase the content of total serum protein, creatinine, glucose, reduce the activity of lactate dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase and reduce the level of bilirubin, urea, triacylglycerols. They have a pronounced bacteriostatic activity against *Escherichia coli* and *Enterobacter*. It is advisable to use them for correction of inflammatory processes in animals by means of antioxidant effect, immunostimulation, normalization of metabolism. They are also recommended for the complex treatment of purulent inflammatory processes (infected wounds, abscesses, phlegmon), to accelerate wound healing and prevent purulent inflammatory complications in the postoperative period.

The second section of the study contains data to justify the choice of the general methodology and study design. The working formulation of vaginal suppositories with piperidine 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate is presented and the study objects are characterized.

The methodology of pharmaceutical development of suppositories with piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate; method of preparation of suppositories with piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate. The results of the study of pharmacokinetic parameters in vaginal suppositories with piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate; general method for the quantitative determination of piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate are presented; method for the quantitative determination of piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate in veterinary effervescent suppositories for intrauterine use.

In the third chapter, the dissertation presents a study of the current state and prospects for the development of the domestic veterinary drug market and pharmacoeconomic aspects of the treatment of gynecological diseases of animals. A

retrospective analysis of the state and prospects for the development of the domestic market of veterinary drugs for the treatment of gynecological diseases of animals has shown that the problem of expanding the range of domestic veterinary drugs used to treat obstetric and gynecological diseases is important for modern veterinary medicine in general and the pharmaceutical sector in particular. It has been determined that the trend of growth of endometritis diseases of animals of various etiologies and the frequency of complications caused by them (secondary infections, eczema, infertility, etc.) has been observed in Ukraine in recent years. The segment of licensees of the Ukrainian market of veterinary drugs and veterinary practice is studied. Conceptual approaches to the model of management of logistics flows of veterinary drugs using a combination of ABC–XYZ analysis are proposed. The pharmacoeconomic effectiveness of measures in the treatment and prevention of postpartum endometritis is calculated.

Scientific data have been supplemented to show that endometritis is an inflammation of the uterine mucosa, in turn, inflammation is a specific or nonspecific immune response of a macroorganism to tissue damage or invasion by another organism perceived as foreign. Endometritis is classified according to the nature of the inflammatory process (catarrhal, purulent–catarrhal, fibrinous, necrotic), by the course (acute, subacute, chronic), by manifestations (clinically expressed, latent). Acute catarrhal and catarrhal purulent endometritis occur mainly as complications after childbirth in case of retained placenta, uterine subinvolution and atony, intrauterine infection, rough obstetric care, and as complications after abortion. Among the causative agents of inflammation in the uterus in cattle are the following: bacillus, streptococcus, staphylococcus, *Escherichia coli*, and in some cases, pathogens of necrobacillosis, brucellosis, and vibriosis. Sometimes massive endometritis in cows occurs in case of a diphtheroid infection on the farm. Most often, endometritis occurs when the uterus is infected with several different types of microbes. Under favorable conditions, saprophytes sometimes turn into pathogens that cause severe inflammation. When this occurs in the uterus of a cow, the clinical consequences

include loss of fertility, increased interval between inseminations, inability to inseminate on the first try, and deterioration of many other reproductive parameters.

Marketing and pharmaco-economic studies of veterinary drugs in our country have been conducted by scientists: Bushuyeva I. V. (Zaporizhzhya),

Groshovyi T. A. (Ternopil), Kotsiumbas I. Y., Kosenko Y. M., Havryliuk A. G. (Lviv), Ponomarenko M. S., Polova J. M. (Kyiv), Yarnikh T. G. (Kharkiv). Given the urgency of expanding the market of veterinary drugs, we consider it appropriate to analyze the range of veterinary dosage forms registered in Ukraine.

In veterinary practice, many dosage forms administered intrauterinely (solutions, emulsions, suspensions, sticks, tablets, briquettes, suppositories, ointments) are used for the treatment of endometritis, among which the most common are solid forms. The domestic pharmaceutical market for veterinary medicines has no shortage of such products. However, the development of a new domestic dosage form – vaginal suppositories – is an urgent issue and a promising area of research within the framework of the import substitution program.

Suppositories are known to have a number of advantages over other dosage forms. First of all, it is the accelerated entry of the active substance into the large circulation. Secondly, it is possible to replace the injection route of administration, reduce allergic manifestations and painless administration. Vaginal suppositories are mainly intended for local action: anti-inflammatory, wound healing, disinfectant, contraceptive, astringent, cauterizing, anesthetic.

The fourth chapter of the dissertation is presented with studies on the chemical and technological aspects of the manufacture of vaginal suppositories for the treatment of endometritis; studying the effect of surfactant concentration on the release of piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (conventionally called trifuzole) from veterinary intrauterine suppositories and the effect of carrier type and surfactant on the release of trifuzole from veterinary intrauterine suppositories. Scientific studies on spectrophotometric determination of trifuzole substance in veterinary suppositories, development of technology for the

production of vaginal suppositories with trifuzole, pharmacokinetic studies of trifuzole in vaginal suppositories and development of methods for quality control of vaginal suppositories with trifuzole are presented.

At the next stage of the experiment, clinical trials were conducted and the results of the effect of the proposed new dosage form in the form of veterinary vaginal effervescent suppositories with trifuzole on the course of endometrial inflammation in cows were presented.

The draft laboratory regulations and methods of quality control of the veterinary suppository with trifuzole were developed and tested at the facilities of the German–Ukrainian production company Brovapharm LLC.

The technology for the manufacture of effervescent suppositories with piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate, which provides the dosage form with high pharmacological and biopharmaceutical properties, was proposed.

The novelty of the research is protected by the patent of Ukraine for utility model “*Intrauterine effervescent veterinary suppository*” (Bushuyeva I. V., Parchenko V. V., Klesova K. G.) Document number 136849. The patent was published on 09/25/2019, bulletin No. 17/2019 (available at: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1374746/>) and *certificate of registration of copyright in the work* No. 88207 dated 06.05.2019, Ukraine. Scientific work “Question of sales of veterinary medicines in directive 2001/82/ec of the european parliament and of the council on the community commodity for veterinary medicines”.

The practical significance of the results obtained is in comprehensive studies on spectrophotometric determination and pharmacokinetic studies of trifuzole in vaginal effervescent suppositories; development of methods for quality control of vaginal suppositories with trifuzole and pharmaceutical development.

Keywords: endometritis, vaginal suppositories, 1,2,4-triazole derivatives, piperidinium 2-((5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate (triphusol), marketing research, pharmaceutical market, pharmacoeconomic research, production

technology development, dosage form composition, spectrophotometry, analysis, quality control methods, pharmaceutical development, manufacturing technology

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (статті):

1. Klosova K. H. Spectrophotometric determination of a substance trifusol in a veterinary suppository / K. H. Klosova, K. P. Miedviedieva, S O. Vasiuk, I. V. Bushuieva // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, №1(32). С. 46–50. DOI: 10.14739/2409–2932.2020.1.198123 (Публікація у фаховому виданні, категорія Б), (0,36 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Медведєва К. П., Васюк С. О. – концепція та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті);
2. Кльосова К. Г Вивчення впливу поверхнево–активних речовин на вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв / К. Г. Кльосова, І. В. Бушуєва, С. А. Гладишева // *Фармацевтичний журнал*, 2020, Т. 75, № 4. С. 88–93. DOI: 10.32352/0367–3057.4.20.09 (Публікація у фаховому виданні, категорія Б), (0,36 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Гладишева С. А. – дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – концепція дослідження, допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті);
3. Bushuieva I. V. Influence of the Carrier type and Surfactants on the Trifuzole Emission from Veterinary Intrauterine Suppositories / I. V. Bushuieva, K. G. Klyosova, V. V. Parchenko at al. // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. Vol.:13, Issue: 11, November, 2020. P. 5407–5410. DOI: 10.5958/0974–360X.2020.00945.2 (Публікація у Scopus, Q2), (0,36 друк.

арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Парченко В. В. – концепція та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Гудзенко О. П. – дизайн дослідження; Гутий Б. В. – остаточне затвердження статті; Полова Ж. М. – дизайн дослідження; Ольховська А. Б. – аналіз та інтерпретація даних; Михайлюк Є. О. – дизайн дослідження; Курінний А. В. – допомога у статистичній обробці даних; Гладішева С. А. – пошук літературних джерел інформації; Одинцова В. М. – допомога у статистичній обробці даних);

4. Klosova K., Bushueva I., Parchenko V. et al. Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* January –2019. 10(1) Page No. 1215–1223. (доступно на: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.rjpbcs.com/pdf/2019_10\(1\)/\[157\].pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.rjpbcs.com/pdf/2019_10(1)/[157].pdf)) (Публікація у іноземному виданні), (0,36 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Парченко В. В. – концепція та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Щербина Р. О. – допомога у статистичній обробці даних; Самура Т. О. – пошук літературних джерел інформації; Губенко І. Я. – пошук літературних джерел інформації; Гутий Б. В. – остаточне затвердження статті; Харів І. І. – аналіз та інтерпретація даних);
5. Klosova K., Bushueva I. Modern condition and prospects for the development of the inner national veterinary market for veterinary drugs for the gynecological diseases of animals / *Znanstvena misel journal* The journal is registered and

published in Slovenia. 2019. №32. Vol.1 P. 14–19. (доступно на: <http://www.znanstvena-journal.com/wp-content/uploads/2020/10/Znanstvena-misel-journal-%E2%84%9632-2019-Vol-1.pdf>). (Публікація у виданні ОЕСР та/або ЄС), (0,46 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних та їх інтерпретація, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Бушуєва І. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті);

6. Klosova K., Bushueva I. Application of combination of ABC–XYZ analysis in the management of the logistic flows of veterinary medicines / *Magyar Tudományos Journal, Hungarian*, Budapest, № 29 (2019). P. 30– 35. (доступно на: https://zsmu-my.sharepoint.com/personal/bushujeva_i_v_mphu_edu_ua/_layouts/15/onedrive.aspx?id=%2Fpersonal%2Fbushujeva%5Fi%5Fv%5Fmphu%5Fedu%5Fua%2FDocuments%2Fdis%20Klosova%2FMagyar%5F%E2%84%9629%2Epdf&parent=%2Fpersonal%2Fbushujeva%5Fi%5Fv%5Fmphu%5Fedu%5Fua%2FDocuments%2Fdis%20Klosova&ga=1) (Публікація у виданні ОЕСР та/або ЄС), (0,46 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних та їх інтерпретація, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Бушуєва І. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті);
7. Кльосова К. Г. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з труфузолом / К.Г. Кльосова, І. В. Бушуєва // *Український журнал військової медицини*, 2023, Т. 4, № 4. С. 126–130. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-126](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-126) (Публікація у Scopus), (0,46 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних та їх інтерпретація, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку;

Бушуєва І. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. ABC – і VEN – аналіз ветеринарних лікарських засобів як складова формування системи управління запасами / *The Third International scientific congress of scientists of Europe and Asia*. *Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists «East–West»* (April 19–20, 2018). Premier Publishing s.r.o. Vienna. 2018, P. 290–307. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);
9. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Профілактика та лікування післяпологових ускладнень ендометриту корів. Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV Міжнародної науково–практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). – К.: Центр наукових публікацій, 2018, С. 83–88. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);
10. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Економічна ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів корів. *Advances of science: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018, P. 137–142.* (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);

11. Кльосова К. Г. Фармакокінетичні дослідження трифузолу у вагінальних супозиторіях / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. // *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*. Матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20–й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України. 19–20 вересня 2019 р. м. Харків, Том 1, С. 161–162. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, Парченко В. В. – остаточне затвердження тез);
12. Кльосова К. Г. Біологічна активність похідних 1,2,4–триазолу / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. // Матеріали Міжнародної студентської науково–практичної конференції «*Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до європейських пріоритетів*», м. Львів, 23–24 листопада 2023 року, С. 64–65. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, Парченко В. В. – остаточне затвердження тез);
13. Кльосова К. Г. Методи контролю якості вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2–(5–(фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтію)ацетатом / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. // Матеріали всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю «*Запорізький фармацевтичний форум – 2023*», м. Запоріжжя, 23–24 листопада 2023 року, С. 72. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);
14. Кльосова К. Г. Вплив різних чинників на кінетику всмоктування діючої речовини трифузолу / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. // *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*:

матеріали наук. – практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця. м. Київ, 19–20 грудня 2023 р.– С. 328–329. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

15. Бушуєва І. В., Кльосова К. Г *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 88207 від 06.05.2019 р., Україна. Науковий твір «Question of sales of veterinary medicines in directive 2001/82 / ec of the european parliament and of the council on the community commodity for veterinary medicines» (свідоцтво видано Міністерством економічного розвитку і торгівлі України). (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В – остаточне затвердження).*
16. Бушуєва І. В. Кльосова К. Г «Виготовлення внутрішньоматкового ветеринарного шипучого супозиторію» (Інформаційний матеріал, затверджений ПК «Фармація» МОЗ та НАН України, протокол № 106 від 26 березня 2019). (Дисертантом визначено завдання дослідження, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження).
17. Патент на корисну модель «Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій» (Бушуєва І. В., Парченко В. В., Кльосова К. Г.) № документу – 136849. Патент опубліковано 25.09.2019, бюл. № 17/2019. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1374746/> (Дисертантом визначено завдання дослідження, визначено концепцію та дизайн дослідження; Парченко В. В. – допомога у статистичній обробці даних, Бушуєва І. В – остаточне затвердження).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1 СИНТЕЗ, БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	36
1.1 Синтез та перетворення похідних 1,2,4-триазолу	38
1.2 Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу	43
РЕЗЮМЕ	56
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1 Вибір загальної методології досліджень	58
2.2 Дизайн дослідження	62
2.3 Розробка робочої рецептури вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом	63
2.4 Характеристика об'єктів дослідження	64
2.5 Методологія фармацевтичної розробки супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом	68
2.6 Метод приготування супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом	69
2.7 Вивчення фармакокінетичних показників у вагінальних супозиторіях з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом	70
2.8 Загальна методика кількісного визначення субстанції піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату	70
2.9 Спосіб кількісного визначення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом у ветеринарних шипучих супозиторіях для внутрішньоматкового застосування	71
ВИСНОВКИ	71

РОЗДІЛ 3 СТАН, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ВНУТРІШНЬОГО ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ВЕТЕРИНАРНІЙ ПРАКТИЦІ	74
3.1 Ретроспективний аналіз стану та перспективи розвитку внутрішнього вітчизняного ринку ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань	74
3.2 Структурний аналіз ліцензіатів українського ринку ветеринарних препаратів та ветеринарної практики	85
3.3 Концептуальні підходи до моделі управління логістичними потокami ветеринарних препаратів при застосуванні комбінації аналізу ABC–XYZ	94
3.4 Фармакоєкономічна ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів	101
ВИСНОВКИ	105
РОЗДІЛ 4 ХІМІКО–ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРИТІВ	108
4.1 Вивчення впливу концентрації поверхнево–активних речовин на вивільнення субстанції піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл– 1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетату (умовна назва трифузол) з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв	109
4.2 Вплив типу носія та ПАР на виділення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв	112
4.3 Спектрофотометричне визначення субстанції трифузолу у ветеринарному супозиторії	117
4.4 Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з трифузолом	124
4.5 Фармакокінетичні дослідження трифузолу у вагінальних супозиторіях	130

4.6	Розробка методів специфікації супозиторіїв з трифузолом	132
	ВИСНОВКИ	135
	РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	139
5.1	Вплив запропонованої нової лікарської форми у вигляді ветеринарних вагінальних шипучих супозиторіїв з трифузолом на перебіг запальних процесів ендометрія	139
	ВИСНОВКИ	148
	ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	149
	СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	152
	ДОДАТКИ	172
	ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	173
	ДОДАТОК Б СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ	209
	ДОДАТОК В АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	215
	ДОДАТОК Г ЛАБОРАТОРНИЙ РЕГЛАМЕНТ	217
	ДОДАТОК Д МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ	218
	ДОДАТОК Е АКТ ВИРОБНИЧОГО ВИПРОБУВАННЯ	221
	ДОДАТОК Ж ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ	225
	ДОДАТОК І СВІДОЦТВО ПРО АВТОРСЬКЕ ПРАВО НА ТВІР	231
	ДОДАТОК К ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ	233

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ВКЯ	– відділ контролю якості
ВРХ	– велика рогата худоба
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДМФА	– диметилформамід
ЗВО	– заклад вищої освіти
ЗСОТ	– захворювання статевих рганів тварин
МБЧ	– мікробіологічна чистота
МКЯ	– методи контролю якості
НВ	– небактеріальні вагінози
НПАВ	– неіоногенні поверхнево– активні речовини
ПАР	– поверхнево–активна речовина
ПЛЗ	– протизапальні лікарські засоби
СНІД	– синдром набутого імунодефіциту
ТБ	– туберкульоз
УФО	– ультрафіолетове опромінювання
GABA–A	– γ -аміномасляна кислота–A
МАВА	– Мікропланшет Alamar Blue
MERS– CoV	– Близькосхідний респіраторний синдром асоційований з КОВІД–19
MRSA	– метицилін–стійкий золотистий стафілокок
SAR	– Structure–Activity Relationship (відношення «структура–дія»)
TCAMS	– протималярійний набір Tres Cantos

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Для ефективної боротьби з ендометритами у корів важливо застосовувати комплексний підхід, що включає як профілактику, так і лікування із застосуванням різних лікарських засобів. На жаль, часте використання антибіотиків призводить до розвитку стійкості у мікроорганізмів, що викликає серйозні проблеми. Переважно, до них відносяться: зниження ефективності лікування (бактерії, що викликають ендометрит, стають несприйнятливими до дії антибіотиків, що ускладнює лікування та призводить до хронізації захворювання); поява нових стійких штамів (неконтрольоване застосування антибіотиків сприяє виникненню нових, більш агресивних бактерій, які можуть викликати захворювання, важкі для лікування; розповсюдження резистентності (стійкі бактерії можуть передавати свою стійкість іншим мікроорганізмам, що створює загрозу не лише для тварин, а й для людей) та ін.

Уникнути негативних наслідків можна у випадку обмеження використання антибіотиків, а саме: застосовувати дані лікарські засоби лише за призначенням ветеринара та строго дотримуватися рекомендацій щодо дозування та тривалості лікування; застосовувати альтернативні методи лікування; вживати профілактичні заходи, підвищувати імунітет тварин, використовувати пробіотики та інших неспецифічні засоби; контролювати резистентність (регулярно проводити бактеріологічні дослідження для визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків).

Для визначення сучасного стану ветеринарних лікарських препаратів та перспектив розвитку виробництва національних препаратів для лікування ендометритів великої рогатої худоби було досліджено загальний ринок ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів, що довело необхідність створення інноваційних препаратів вітчизняного виробництва для лікування цієї хвороби.

Деякі автори пов'язують гінекологічні захворювання, а саме ендометрит і мастит не тільки з тим, що у корів молочна залоза і статеві органи мають загальну кровоносну і лімфатичну системи, але і з рефлекторним зв'язком між ними завдяки складній взаємодії гіпоталамуса та гіпофіза, які об'єднані нервовими шляхами і регулюють різноманітні функції організму. Згідно з даними літературних джерел у 50,33% корів субклінічну форму маститу реєструють одночасно з гінекологічними хворобами. Субклінічний мастит у 42,85% випадків відзначено на тлі ендометриту, в 9,8 – на тлі кисти яєчників, рідше – на тлі персистентного жовтого тіла, сальпінгиту, фіброми матки і субінволюції матки. Так, вчені у 67% корів, хворих на мастит на початку лактації, діагностували захворювання матки. При цьому, у 60,4% тварин виявлено патологію матки і вим'я. А виділені мікроорганізми мали аналогічні патогенні властивості, що свідчить про етіологічний зв'язок між акушерсько-гінекологічними захворюваннями і маститом.

Створення лікарської форми – вагінальних супозиторіїв з новою ефективною діючою речовиною є важливим напрямом досліджень сучасної фармацевтичної науки. 1,2,4-триазоли добре відомі у науковому світі, їх властивості полягають у широкому спектрі дій. Вони можуть проявляти властивості антикорозійних матеріалів, пластифікаторів пластмас, володіти широким спектром біологічних властивостей тощо.

При мінімальних показниках токсичності, похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом сполук щодо створення нових високоефективних ліків. За рахунок різноманітної можливості до хімічного моделювання ці сполуки перетворились на найбільший клас біологічно активних речовин. Деякі молекули серед похідних 1,2,4-триазолу є субстанціями ефективних ліків. Особливу увагу серед похідних 1,2,4-триазолу привертає піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, який зарекомендував себе як високоефективна сполука, володіючи при цьому широким спектром біологічних властивостей.

Позитивно впливає на антиоксидантну систему організму, проявляє імуномодельюючу, гепатопротекторну дію, підвищує вміст загального білка сироватки крові, креатиніну, глюкози, знижує активність лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтранспептидази та зменшує рівень білірубіну, сечовини, триацилгліцеролів. Крім цього, представлена сполука є діючою речовиною ветеринарного препарату «Трифузол-нео 1%» та перспективного лікарського засобу 2,5% ін'єкційного розчину трифузолу, які добре зарекомендували себе на ринку ветеринарних препаратів України. Також добре відомим фактом є певні переваги застосування супозиторіїв перед іншими лікарськими формами.

Тому, введення нової діючої речовини – піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, яка володіє широким спектром біологічних властивостей до складу вагінальних супозиторіїв з метою лікування ендометритів є обґрунтованим та актуальним завданням фармації.

Дослідження властивостей похідних 1,2,4-триазолу та вивчення їх біологічних показників, а також певні аспекти дослідження фармацевтичного ринку ветеринарних лікарських препаратів висвітлено в роботах Є. Г. Книша, О. І. Панасенка, В. В. Парченка, І. В. Бушуєвої, Ж. М. Полови, Р. О. Щербини, О. А. Бігдана, В. П. Мартинишина, T. Plech, J. G. Haasnoot, Robins Roland K. та ін.

Однак, в літературі майже відсутня інформація щодо синтетичних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу, які можуть бути потенційними претендентами при створенні нових ліків для ветеринарної практики у вигляді нових лікарських форм, а саме супозиторіїв.

Отже, зазначене вище обумовлює доцільність та актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт «Фармакологічна активність нових похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів і препаратів природного походження та маркетингові

дослідження фармацевтичного ринку України» (№ державної реєстрації 0116U005355) кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації та «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів (№ державної реєстрації 0123U103937 від 26-09-2023 року). Тему дисертаційного дослідження затверджено Вченою Радою ЗДМУ (протокол № 6 від 30.01.2018 р.).

Мета і завдання дослідження

Основною метою роботи є обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв для лікування ендометритів з новою діючою речовиною класу 1,2,4-триазолів – піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом з подальшим вивченням фармакоекономічної доцільності зазначеної лікарської форми.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання:**

1. Узагальнити та проаналізувати дані наукової літератури щодо хімічних властивостей та біологічної активності похідних класу 1,2,4-триазолу.
2. Провести ретроспективний аналіз стану і визначити перспективні напрями розвитку внутрішнього вітчизняного ринку ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань тварин; провести моніторинг ліцензіатів українського ринку ветеринарних препаратів та ветеринарної практики.
3. Розробити концептуальні підходи до моделі управління логістичними потоками ветеринарних препаратів при застосуванні комбінації аналізу ABC–XYZ.

4. Довести фармакоекономічну ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів із застосуванням запропонованого лікарського засобу.
5. Вивчити вплив концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення субстанції піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (умовна назва трифузол) з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв та впливу типу носія та ПАР на виділення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв.
6. Провести спектрофотометричне визначення субстанції піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату у ветеринарному супозиторії.
7. Розробити технологію виробництва вагінальних супозиторіїв з трифузолом з подальшим проведенням фармакокінетичних досліджень трифузолу у вагінальних супозиторіях та розробкою методів контролю якості вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом.

Об'єкт дослідження: вагінальні супозиторії з діючою речовиною піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом.

Предмет дослідження: фармацевтичний ринок ветеринарних лікарських препаратів для лікування акушерсько-гінекологічних захворювань; законодавчо-нормативні документи Держпродспоживслужби України, які оприлюднені на офіційному вебсайті; «Перелік зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року»; методика спектрофотометричного визначення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату у шипучих ветеринарних супозиторіях. Оптимальний склад і розробка раціональної технології виробництва ветеринарного супозиторію з діючою речовиною піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом.

Методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань в роботі використали наступні методи: системний, аналізу, синтезу, порівняння, узагальнення, фармакоекономічний, математичний, графічні, маркетингові, економічні, статистичні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, технологічні.

Наукова новизна отриманих результатів

Як нововведення до наукової медичної інформації включено інформаційний матеріал щодо виготовлення супозиторіїв вагінальних з трифузолом (діюча речовина піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат), призначеної для упровадження досягнень фармацевтичної науки (*затверджений ПК «Фармація» МОЗ та НАН України, протокол № 106 від 26 березня 2019 року*)

Розроблено проєкт лабораторного регламенту та методики контролю якості супозиторіїв ветеринарних внутрішньоматкових на потужностях ТОВ Німецько-української виробничої фірми «Бровафарм».

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель № 136849 «Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій»: А61К 31/4196 (2006.01). № и 2019 02536; заявл. 15.03.2019; опубл. 10.09.2019, Бюл. № 17. 5 с. (доступно на: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1374746/>); свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір № 88207 «Директиви 2001/82/ЄС Європейського Парламенту та Ради про Кодекс Спільноти щодо ветеринарних лікарських засобів з питань володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів». Заявл. 26.07.2019; опубл. 06.09.2019, Бюл. № 53.

Практичне значення одержаних результатів полягає у впровадженні результатів дослідження у роботу фірм-виробників ветеринарних лікарських засобів, державних та приватних ветеринарних клінік, в освітній процес ЗВО фармацевтичного та медичного профілю і роботу науково-дослідних установ України, а саме:

- пропозиції та рекомендації з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань розвитку і конкурентоздатності ветеринарної продукції та формування системи управління запасами ветеринарних лікарських засобів упроваджені у практичну діяльність ТОВ «Кребс Фид МД» (м. Київ) та ТОВ Німецько–українська науково–виробнича фірма «Бровафарма» (м. Бровари) (акт впровадження від 23.08.2019 р.);
- розроблені рекомендації щодо інформування фахівців, які займаються виробництвом, продажем та розповсюдженням ветеринарних ліків, успішно використовуються на практиці у ТОВ «Кребс Фид МД» (м. Київ) та ТОВ Німецько–українська науково–виробнича фірма «Бровафарма» (м. Бровари) (акт впровадження від 23.08.2019 р.);
- рекомендації з інформаційної підтримки фармацевтів у сфері ветеринарних препаратів успішно впроваджені у роботу ТОВ «Кребс Фид МД» (м. Київ) та ТОВ Німецько–українська науково–виробнича фірма «Бровафарма» (м. Бровари) (акт впровадження від 23.08.2019 р.);
- рекомендації щодо практичного використання супозиторіїв з трифузолом для лікування запального ендометриту у корів впроваджені у роботу ТОВ «Кребс Фид МД» (м. Київ) та ТОВ Німецько–українська науково–виробнича фірма «Бровафарма» (м. Бровари) (акт впровадження від 02.09.2019 р.);
- надання пропозицій і рекомендацій з метою оптимізації застосування лікарських засобів в лікуванні післяпологових ендометритів великої рогатої худоби (*профілактика та лікування післяпологових ускладнень*) знайшли застосування у практичній роботі Харківського національного фармацевтичного університету при розробці навчально–методичного забезпечення навчальних дисциплін спеціальності Ветеринарна медицина; Білозерської дільниці ветеринарної медицини (с. Білозір'я Черкаської обл.), ветеринарних клінік «ВЕТ–ПЛЮС» (м. Запоріжжя), «БЕСТ» (м.

- Запоріжжя), «ВетМир» (м. Запоріжжя), «Друг» (м. Запоріжжя), ПП «Пігмаліон», (м. Токмак) (акти впровадження від 28.02.2019 р., 18.05.2018 р., 15.05.2018 р., 10.05.2018 р., 18.05.2018 р., 15.05.2018 р., 12.05.2018 р., 17.05.2018 р.);
- пропозиції та рекомендації щодо надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби (*економічна ефективність заходів при лікуванні та профілактиці*) знайшли застосування у практичній роботі Харківського національного фармацевтичного університету при розробці навчально–методичного забезпечення навчальних дисциплін спеціальності Ветеринарна медицина; Білозерської дільниці ветеринарної медицини (с. Білозір'я Черкаської обл.), ветеринарних клінік «ВЕТ–ПЛЮС» (м. Запоріжжя), «БЕСТ» (м. Запоріжжя), «ВетМир» (м. Запоріжжя), «Друг» (м. Запоріжжя), ПП «Пігмаліон», (м. Токмак) (акти впровадження від 28.02.2019 р., 10.04.2018 р., 08.04.2018 р., 10.04.2018 р., 10.04.2018 р., 10.04.2018 р., 09.04.2018 р., 10.05.2018 р.).
 - пропозиції та рекомендації щодо надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньоматкових шпичуних супозиторіїв знайшли застосування у практичній роботі Харківського національного фармацевтичного університету при розробці навчально–методичного забезпечення навчальних дисциплін спеціальності Ветеринарна медицина; Білозерської дільниці ветеринарної медицини (с. Білозір'я Черкаської обл.), ветеринарних клінік «ВЕТ–ПЛЮС» (м. Запоріжжя), «БЕСТ» (м. Запоріжжя), «ВетМир» (м. Запоріжжя), «Друг» (м. Запоріжжя), ПП «Пігмаліон», (м. Токмак) (акти впровадження від 28.02.2019 р., 27.02.2019 р., 25.02.2019 р., 25.02.2019 р., 27.02.2019 р., 27.02.2019 р., 25.02.2019 р., 28.02.2019 р.).

- рекомендації щодо надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів впроваджені у роботу ТОВ «Кребс Фид МД» (м. Київ) та ТОВ Німецько–українська науково–виробнича фірма «Бровафарма» (м. Бровари) (акт впровадження від 02.09.2019 р.);

У комплексі усі проведені дослідження доводять перспективність винаходу.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійно завершеною працею, в якій висвітлені послідовні етапи щодо фармакоеконічного та технологічного обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв для лікування ендометритів з діючою речовиною класу 1,2,4–триазолу – піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтїо)ацетату.

В процесі дослідження здобувач самостійно здійснив патентно–інформаційний пошук, провів аналіз та систематизацію наукових джерел, а також розробив та реалізував план експериментальної частини дисертації, сформував висновки до розділів.

У процесі наукового керівництва було здійснено спільне визначення мети та завдань дослідження, проведено узагальнення емпіричних даних та теоретичне обґрунтування основних положень дисертації та загальних висновків. Наукові праці є результатом співпраці здобувача, наукового керівника та колективу дослідників, спільно з якими проводилися деякі етапи експерименту.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві з Бушуєвою І. В., С. О. Васюк, В. В. Парченком, К. П. Медведевою, Ж. М. Половою, С. А. Гладишевою дисертанту належить фактичний матеріал, основний творчий доробок та експериментальні дослідження.

Співавторами наукових праць дисертантки захищені такі дисертації: Бушуєва І. В. «Маркетингові, фармакоеконічні і технологічні аспекти

створення та дослідження лікарських засобів для ветеринарної медицини» Запоріжжя, 2015; Васюк С. О. «Застосування фізико–хімічних методів для аналізу якості фенолвміщуючих лікарських засобів», Київ, 2006; Парченко В. В. «Синтез, перетворення, фізико–хімічні та біологічні властивості в ряді 5–фурилзаміщених 1,2,4–тріазол–3–тіонів», Запоріжжя, 2014; Медведєва К. П. «Розробка спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських речовин, що містять первинну аліфатичну аміногрупу», Запоріжжя, 2015; Полова Ж. М. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології лікарських препаратів антимікробної дії для застосування у ветеринарії», Харків, 2019; Гладишева С. А. «Розробка складу, технології і дослідження м'яких лікарських засобів з густим екстрактом стручкового перцю» Запоріжжя, 2010.

Апробація результатів дисертації

Основні теоретичні положення та практичні результати дисертації були представлені автором на: міжнародній конференції «*Advances of science*»: (Чеська республіка, Карлови Вари – Україна, Київ, 6 квітня 2018 р.); III міжнародному фармацевтичному форумі науковців «East–West» «*The Third International scientific congress of scientists of Europe and Asia*» (Вена, 19–20 квітня 2018 р.); IV міжнародній науково–практичній конференції «*Інноваційні підходи і сучасна наука*» (м. Київ); всеукраїнській науково–практичній конференції «*Активізація процесів гуманізації та соціалізації в суспільстві і їх вплив на бізнес–середовище*» (м. Херсон, Херсонський національний технічний університет 17 квітня 2019 року); науково–практичній конференції, присвяченій 20–й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «*Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*» (м. Харків, 19–20 вересня 2019 р.); міжнародній науково–практичній конференції «*Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика*», присвяченій 40–річчю Південно–Казахській медичній академії (Республіка Казахстан, м. Шимкент, 11–12 жовтня 2019 року); науково–практичній конференції молодих вчених

«Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин» (09 липня 2020 року м. Київ, Національна академія аграрних наук України, Інститут ветеринарної медицини); міжнародній студентській науково–практичній конференції *«Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до європейських пріоритетів»* (м. Львів, 23–24 листопада 2023 року); всеукраїнській науково–практичній конференції з міжнародною участю *«Запорізький фармацевтичний форум–2023»* (23–24 листопада 2023 року, м. Запоріжжя); науково–практичній конференції з міжнародною участю *«Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку»*, присвяченій 25–річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19–20 грудня 2023 року).

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано **17** наукових праць, а саме: **7** статей у наукових періодичних виданнях, **7** тез доповідей. Серед них у наукових фахових виданнях України опубліковано **2** статті, **3** публікації у закордонних виданнях країн ОЕСР та/або ЄС з напрямку та **2** публікації у виданнях, що індексуються наукометричною базою даних Scopus з напрямку, з якого підготовлено дисертацію. При цьому одна стаття прирівнюється до двох публікацій (1 стаття опублікована у закордонному виданні, віднесеному до другого квартилю (**Q2**), 1 стаття – у вітчизняному виданні, віднесеному до четвертого квартилю (**Q4**) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports.

Отримано **36** актів впровадження, **1** свідоцтво про авторське право на твір в Україні, **1** патент на корисну модель, **1** наукова розробка, що відноситься до Переліку наукової медичної інформації (інформаційні листи МОЗУ), призначеної для упровадження досягнень фармацевтичної науки у сферу охорони здоров'я.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 233 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту складає 124 сторінки), складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями та 43 рисунками. Список використаних джерел містить 158 найменувань, з них 68 кирилицею і 90 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ, БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4–ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Сучасні 1,2,4–триазоли – це клас азагетероциклічних сполук, які викликають великий інтерес у хіміків–органіків та фармацевтів. 1,2,4–триазоли мають унікальні властивості, які роблять їх ідеальними фармакофорами – структурними елементами ліків, здатними ефективно взаємодіяти з організмом [1]. Активна взаємодія проявляється у тому, що вони легко зв'язуються з біологічними рецепторами завдяки своєму дипольному моменту. Уявити це можна, як магніт, який притягується до металу. Мають міцний зв'язок, а саме: 1,2,4–триазоли утворюють міцні водневі зв'язки з рецепторами, що забезпечує їх тривалу дію. Щодо легкого проникнення, то завдяки хорошій розчинності, 1,2,4–триазоли легко проникають в різні тканини організму, що підвищує їх ефективність. Унікальні властивості 1,2,4–триазолів, такі як легкість зв'язування з рецепторами, міцність зв'язку та хороша розчинність, роблять їх незамінними компонентами багатьох ліків, що використовуються в клінічній практиці [2, 3]. Прикладами того, як 1,2,4–триазоли використовуються для створення ефективних ліків, що покращують життя мільйонів людей, можуть слугувати: протигрибкові препарати (флуконазол, ітраконазол та інші препарати цієї групи ефективно борються з грибковими інфекціями), заспокійливі та снодійні (естазолам та альпразолам допомагають впоратися з тривогою та безсонням), м'язові релаксанти (ризатриптан та інші препарати цієї групи розслаблюють м'язи та знімають спазми), антидепресанти (тразодон допомагає при депресії), протиракові (анастрозол та летрозол використовуються в лікуванні раку), противірусні (рибавірин бореться з вірусними інфекціями) [4] та т. п. 1,2,4–триазоли – це не лише важливі компоненти ліків для людей, але й ефективні засоби захисту рослин. Багато сучасних фунгіцидів містять 1,2,4–триазольну частину, наприклад, протіокназол, триадімефон та інші. Ці речовини ефективно

борються з різноманітними грибковими захворюваннями рослин, захищаючи врожай [5].

Завдяки широкому спектру біологічної активності 1,2,4-триазоли та їх похідні проявляють різноманітні корисні властивості, а саме: захист нервової системи – нейропротекторна дія [6]; антиоксидантна дія – захист від шкідливого впливу вільних радикалів [7]; боротьба з малярією – антималярійна дія [8]; лікування лишая – антилейшайна дія [9]; регуляція водного балансу – антидиуретична дія [10]; протівірусна [10], протисудомна дія – запобігання судомам різної етіології [11] тощо. Це свідчить про величезний потенціал використання 1,2,4-триазолів у різних галузях – від медицини до сільського господарства [12 – 14]. Похідні 1,2,4-триазолу останнім часом стали важливим інструментом у боротьбі з грибковими інфекціями, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом. 1,2,4-триазоли – це незамінні помічники для людей, які вразливі до грибкових інфекцій, СНІДу. Інвазивні операції також можуть ослабити імунітет, тому 1,2,4-триазоли використовують для профілактики грибкових ускладнень у післяопераційний період. Часто застосовуються у протираковій терапії. Хіміотерапія та інші методи лікування раку пригнічують імунну систему, роблячи пацієнтів більш вразливими до інфекцій. 1,2,4-триазоли допомагають їм пройти лікування з меншим ризиком ускладнень. 1,2,4-триазоли демонструють значний потенціал у боротьбі з онкологічними захворюваннями, зокрема раком молочної залози, онкопатологій передміхурової залози. Деякі сполуки, що містять 1,2,4-триазолові фрагменти, такі як ворозол, анастрозол та летрозол, ефективно блокують фермент ароматазу. Цей фермент відповідає за синтез естрогенів – гормонів, які можуть стимулювати ріст пухлин молочної залози. Блокуючи ароматазу, ці препарати допомагають знизити ризик розвитку раку молочної залози або сповільнити його прогресування. Дослідження показали, що модифікація 1,2,4-триазолового кільця надає цим сполукам пряму протипухлинну активність. Це означає, що вони можуть безпосередньо знищувати ракові клітини або пригнічувати їх ріст [15].

1.1 Синтез та перетворення похідних 1,2,4-триазолу

Найпростішим способом синтезу 1,2,4-триазолу є реакція органічного гідразину та формаміду під дією мікрохвильового опромінення. Органічні гідразиди є джерелом двох атомів азоту 1,2,4-триазолу, а карбоксамід є структурним фрагментом і джерелом двох атомів вуглецю та одного атома азоту азольного гетероциклу. Шелке Г. М. [16] запропонував простий, ефективний і м'який метод синтезу заміщених 1,2,4-триазолів з гідразину та формаміду, який проходить гладко під мікрохвильовим опроміненням без каталізатора та демонструє чудову продуктивність та толерантність до функціональних груп (рис. 1.1).

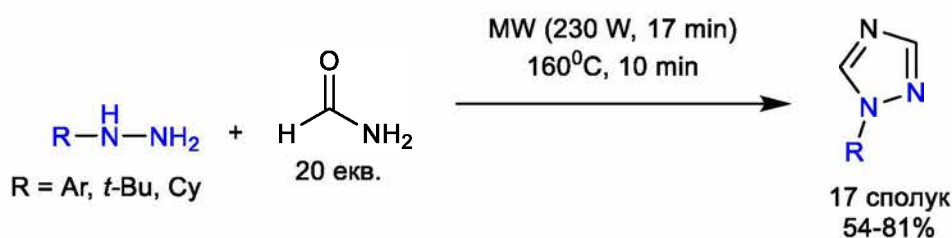


Рисунок 1.1 – Метод синтезу 1,2,4-триазолів за допомогою мікрохвильового синтезу

Ефективним методом одержання похідних 1,2,4-триазолу [17] є електрохімічна багатокомпонентна реакція арилгідразину, параформальдегіду, ацетату амонію та спирту з подальшим утворенням 1,5-дизаміщених та 1-арил-1,2,4-триазолів. Спирти виступають як реагенти та розчинники, а ацетат амонію використовується як депо атомів азоту. Завдяки використанню реакційноздатних йодидних радикалів або йоду та аміаку, отриманих *in situ*, цей синтетичний метод дозволяє ефективно уникнути застосування сильних окиснювачів та каталізаторів на основі перехідних металів (рис. 1.2).

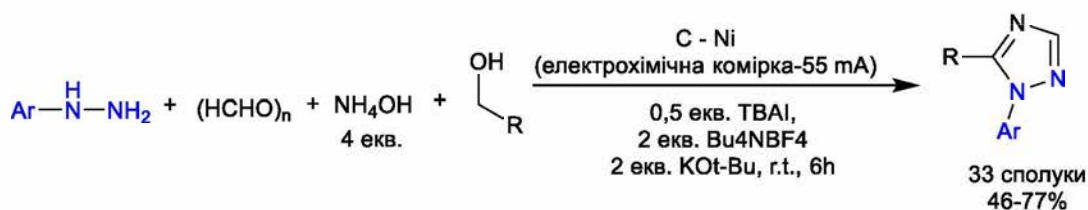


Рисунок 1.2 – Метод синтезу 1,2,4–триазолів за допомогою мікрохвильового синтезу

Китайські вчені розробили оригінальний метод синтезу похідних 1,2,4-триазолу, який відрізняється від традиційних підходів [18]. Цей метод, який можна назвати «каскадно-приєднувально-окислювальною циклізацією», полягає в використанні нітрилів та 2-амінопіридинів або амідинів у якості вихідних речовин. Процес синтезу проходить у кілька стадій, які послідовно змінюють одна одну, подібно до каскаду водоспадів. В результаті реакції утворюється 1,2,4-триазоловий цикл. Цей метод пропонує новий погляд на синтез 1,2,4-триазолів. При цьому, каскадна реакція дозволяє отримувати цільові сполуки з високим виходом. Метод відносно простий у виконанні та не вимагає складного обладнання. Цей нестандартний підхід китайських вчених відкриває нові можливості для синтезу різноманітних похідних 1,2,4-триазолу, які можуть знайти застосування в медицині та інших галузях. Реакція була досягнута в присутності 1,10-фенантролін-функціоналізованого комплексу купруму (I), що відбувається за участю специфічного каталізатора і повітря як окисника. Цей підхід забезпечує широкий спектр похідних 1,2,4-триазолу з високим виходом (рис 1.3).

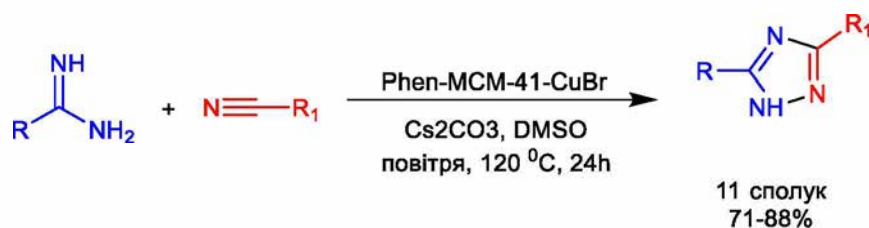


Рисунок 1.3 – Неоднорідно каскадно-приєднально-окисна циклізація нітрилів з утворенням 1,2,4–триазолів

Науковці розробили новий, екологічно безпечний та ефективний метод синтезу триазинів та триазолів, використовуючи доступні та безпечні реагенти. Метод легкий у виконанні та не вимагає спеціальних умов. Він дозволяє отримувати різні типи триазинів та триазолів, змінюючи реакційні партнери, забезпечує високий вихід цільових продуктів, використовує безпечний окисник – кисень, дозволяє отримувати переважно один із можливих продуктів реакції.

Цей метод є важливим кроком у розробці ефективних та екологічно безпечних методів синтезу гетероциклічних сполук.

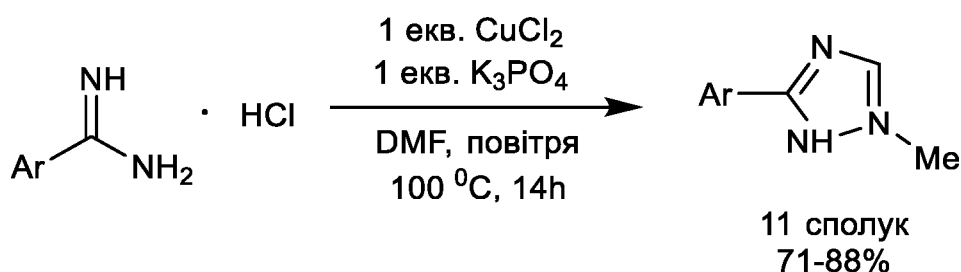


Рисунок 1.4 – Метод отримання 2,4,6–тризаміщених та 2,6–дизаміщених 1,3,5–триазинів і 1,3–дизаміщених 1,2,4–триазолів

Безметалевий синтез 1,3,5–тризаміщених 1,2,4–триазолів із гідразонів та аліфатичних амінів в окисних умовах (science.lprnu.ua) шляхом каскадної функціоналізації C–H, утворення подвійного зв'язку C=N та окисної ароматизації з використанням йоду в якості каталізатора було нещодавно вивчено китайськими науковцями (рис. 1.5).

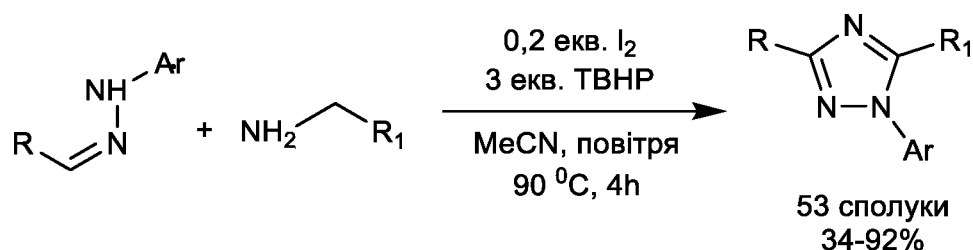


Рисунок 1.5 – Метод отримання 2,4,6–тризаміщених та 2,6–дизаміщених 1,3,5–триазинів і 1,3–дизаміщених 1,2,4–триазолів

Дослідники N. Jatangi та ін. (Індія) [21] розробили метод 2-опосередкованого окислювального утворення зв'язків C=N та N=S у водному середовищі. Запропонована стратегія характеризується відсутністю металів, екологічною безпечністю та комфортністю в застосуванні. Вона дозволяє ефективно синтезувати 4,5-дизаміщені N-конденсовані 3-аміно-1,2,4-триазоли, використовуючи ізотіоціанати як вихідні сполуки. (рис. 1.6).

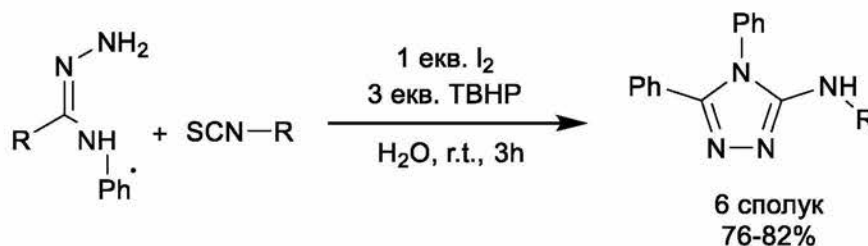


Рисунок 1.6 – Метод отримання 4,5-дизаміщених N-конденсованих 3-аміно-1,2,4-триазолів

Liu J.-Q. та його колеги [22] показали метод синтезу 1,5-дизаміщених 1,2,4-триазолів із використанням каталізатора Cu(II), який забезпечує високий вихід продукту. Окрім описаного методу, науковці також розробили альтернативний спосіб синтезу 1,3-дизаміщених 1,2,4-триазолів, використовуючи каталізатор на основі срібла (Ag(I)) (рис. 1.7).

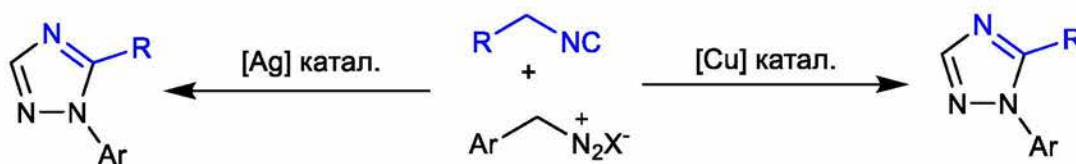


Рисунок 1.7 – [3 + 2] Циклоприєднання ізотіоціанідів із солями арилдіазонію з утворенням похідних 1,2,4-триазолу

Команда науковців під керівництвом Guirado A. розробила ефективний та простий метод синтезу 3-арил-1,2,4-триазолів, який складається з декількох етапів [23]: 1) отримання хлорамідів: бензаміди реагують з гідратом хлоралю, утворюючи хлораміди; 2) утворення ключового інтермедіату: хлораміди

взаємодіють з пентахлоридом фосфору та оксихлоридом фосфору, перетворюючись на N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)бензimidоїлхлорид; 3) отримання 3-арил-1,2,4-триазолів: ключовий інтермедіат реагує з гідразингідратом, утворюючи бажані 3-арил-1,2,4-триазоли з високим виходом (рис. 1.8). Ці продукти утворюються в результаті двостадійного процесу. Спочатку відбувається двічі повторювана реакція конденсації, під час якої молекули з'єднуються, втрачаючи невелику молекулу, наприклад, води. На другому етапі відбувається спонтанне (самовільне) відщеплення молекули хлороформу від проміжного продукту. В результаті цих перетворень утворюються нові сполуки з цікавими властивостями. Для дослідження ароматизації 3-арил-5-трихлорметил-1,2,4-триазолінів, що відбувається шляхом елімінації хлороформу, та для визначення відносної стабільності таутомерів 3-феніл-1,2,4-триазолу, вчені застосували сучасні методи квантової хімії. Ці методи базуються на фундаментальних законах квантової механіки та дозволяють проводити високоточні розрахунки. Зокрема, був використаний популярний функціонал B3LYP, який добре зарекомендував себе в розрахунках органічних молекул.

За допомогою цих методів вчені змогли змоделювати процес ароматизації. Тобто, дослідити, як відбувається перетворення 3-арил-5-трихлорметил-1,2,4-триазолінів на ароматичні сполуки шляхом відщеплення хлороформу та визначити стабільність таутомерів. Вчені змогли визначити, які таутомери 3-феніл-1,2,4-триазолу є більш стабільними, а які менш. Результати цих теоретичних розрахунків допомогли краще зрозуміти механізм ароматизації та властивості 1,2,4-триазолів, що може бути корисним для розробки нових методів синтезу та застосування цих сполук.

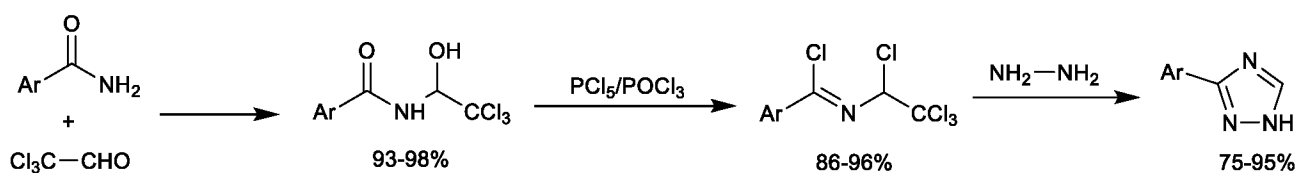


Рисунок 1.8 – Новий синтез 3-арил-1,2,4-триазолів з високим виходом продукту

1,2,4-триазольне кільце, на відміну від багатьох інших ароматичних сполук, має деякі особливості, які впливають на його реакційну здатність. В кільці 1,2,4-триазолу електронна густина розподілена нерівномірно, і деякі атоми Карбону мають нестачу електронів. Через дефіцит електронів 1,2,4-триазольне кільце «не любить» реагувати з електрофілами – частинками, які шукають електрони. В результаті цього деякі типові для ароматичних сполук реакції, такі як нітрування (введення нітрогрупи $-\text{NO}_2$), не проходять або проходять дуже важко. Розуміння цих особливостей дозволяє хімікам краще прогнозувати реакційну здатність 1,2,4-триазолів та розробляти ефективні методи їх модифікації.

В теперішніх умовах розвитку органічної хімії існує значна кількість фундаментальних синтетичних методів для отримання похідних 1,2,4-триазолів, які демонструють широкий спектр біологічної активності. Гетероциклічні сполуки з ядром 1,2,4-триазолу мають тривалу історію дослідження та характеризуються різноманітністю підходів до їх синтезу. Завдяки своєму багатофункціональному потенціалу, 1,2,4-триазоли набули важливого статусу в медичній хімії, оскільки вони проявляють противірусну, антибактеріальну, протипухлинну активність та інші фармакологічно значущі властивості. Ці обставини зумовили підвищений інтерес до розвитку ефективних методів їх отримання.

1.2 Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу протягом короткого періоду була узагальнена у працях [5, 24]. Проте ці відомості виявляються неповними, що створює необхідність актуалізації та доповнення даних, отриманих в останні роки.

Гостру токсичність похідних 1,2,4-триазолу досліджували у роботах [25–29]. Результати цих досліджень свідчать, що похідні 1,2,4-триазолу є малоксичними або демонструють лише помірний рівень токсичності.

У контексті протигрибкової терапії розвиток мультирезистентних патогенів стимулює дослідників до створення нових сполук, зокрема похідних 1,2,4-триазолу, які характеризуються широким спектром дії, високою ефективністю, зручністю застосування та мінімальними токсикологічними ризиками. Висока протигрибкова активність триазолів обумовлена їх здатністю інгібувати фермент ланостерол-14 α -деметилазу (CYP51), залежний від цитохрому P450, що відіграє ключову роль у процесі біосинтезу ергостеролу грибів [30].

Окремо слід зауважити на розробці та синтезі значного переліку 1-(2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл)-4-амішених похідних [31], які виступають структурними аналогами флуконазолу. Вказані роботи були виконані китайською дослідницькою групою та мають важливе значення для подальшого вдосконалення ветеринарних препаратів. Сполука **1.1n** (MIC₈₀: 0,0156 мг/мл) (рис. 1.9) проявила в 16 разів більшу протигрибкову активність, ніж флуконазол проти *C. albicans* [35]. Докінгові дослідження сполуки **1.2** (рис. 1.9) показали значення 1,2,3-триазольної групи та заміщеного бензилу як бічних ланцюгів для протигрибкової активності [36]. Сполука **1.3** (рис. 1.9), що має групу R₁ = CF₃, демонструє широкий протигрибковий спектр зі значеннями MIC₈₀ в межах від 0,00097 мг/мл до 0,01560 мг/мл проти патогенних грибів людини (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, *Fonsecaea compacta* та *Microsporum gypseum*) [37]. Вона виявила в 64 рази більшу ефективність, ніж референтні препарати флуконазол та вориконазол проти *Aspergillus fumigatus* (MIC₈₀: 1 мг/мл).

Дослідження молекулярного докінгу в активному центрі ферменту CYP51 виявили різноманітні молекулярні взаємодії між дифторфенільною групою та термінальним бічним ланцюгом триазолону із гідрофобною ділянкою активного

центру[38]. Крім того, було задокументовано формування координаційного зв'язку між триазольним кільцем і атомом заліза гемової групи, що є ключовим аспектом взаємодії цього інгібітора з ферментом.

Подовження бічного ланцюга шляхом введення подвійного зв'язку змінює просторову орієнтацію сполук серії **1.4** (рис. 1.9) у межах активного сайту цільових ферментів, що призводить до зниження їхньої протигрибкової активності. Водночас сполука **1.5** (рис. 1.9) виявила значну протигрибкову ефективність, продемонструвавши мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC₈₀) на рівні 0,0625 мг/мл проти *S. albicans*, що свідчить про перспективи її подальшого застосування як антимікотичного агента [39].

Серії сполук **1.6** та **1.7** (рис. 1.9) показали високу ефективність із мінімальною інгібуючою концентрацією (MIC) 0,0313 мг/мл проти всіх протестованих штамів грибів [40]. Похідні триазолу **1.8** та **1.9** (рис. 1.9), що містять біоізостеричну заміну гетероциклу на бензольне кільце, виявили відмінну протигрибкову дію з покращеною здатністю до пероральної абсорбції.[41]. Дослідження взаємозв'язку структури та активності (SAR, Structure–Activity Relationship), яке дозволяє співвідносити ступінь біологічного ефекту з наявністю або відсутністю в структурі молекули фармакофорів, а також визначати їх вплив на прояв біологічної активності продемонструвало, що заміщені похідні піперазину (**1.9**) порівняно з відповідними N–метильними похідними (**1.8**) демонструють підвищену або подібну біологічну активність. При цьому внесення гетероциклічних заміни у молекулярну структуру по–різному впливало на активність сполук **1.8** та **1.9** [42]. У роботі Luo Y. та співавторів синтезовано серію похідних 1,3,4–тіадіазолу, які містять фрагмент 1,2,4–триазоло[1,5–a]піримідину (**1.10**, рис. 1.9), і проведена оцінка їхньої протигрибкової активності щодо ряду збудників: *Fusarium oxysporum f.sp. vasinfectum*, *Gibberella sanbinetti*, *Cercospora beticola Sacc*, *Physaclospora piricola* та *Rhizoctonia solani* [43]. Дослідження SAR показали, що сполуки (**1.10d**, **1.10f**, **1.10h**, **1.10i**, **1.10k**, **1.10o**, **1.10t** і **1.10u**) є активними (рис. 1.9). Найкращу

активність проти грибка *P. piricola* демонструють 1,2,4-триазоли, які містять електроноакцепторні групи (хлор, бром, фтор, нітрогрупу) у 2-му та 4-му положеннях бензольного кільця. Електроноакцепторні групи в бензольному кільці підвищують активність 1,2,4-триазолів проти грибка *P. piricola*, ймовірно, за рахунок зміни електронної густини в молекулі та посилення її взаємодії з мішенями в клітинах грибка [44].

Антибактеріальні засоби. Більшість синтезованих гібридів клінафлоксацин–триазолу **1.11** (MIC: від 0,25 мг/мл до 2,00 мг/мл) (рис. 1.10), яким притаманна висока антибактеріальна та протигрибкова активність, були порівнянними або більш потужними, ніж референтні препарати хлорамфенікол, клінафлоксацин та флуконазол [45]. Дослідження SAR показали, що сполука **1.11g** з 2,4-дифлуором у фенільному кільці проявила найпотужнішу антимікробну ефективність (MIC: від 0,25 мг/мл до 1,00 мг/мл), особливо проти метицилін–стійкого золотистого стафілокока (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) серед досліджуваних сполук, як показано на рис. 1.10.

Більшість гібридів ципрофлоксацин–1,2,4-триазол–5(4H)–тіону **1.12** (MIC: від 0,046 до 3,110 μ M (6.13.14 – у межах одного документу одиниця фіз. величини однакова, до цього було MIC у мг/мл) (рис. 1.10) були протестовані проти групи патогенів і виявили, що вони мають більшу ефективність проти MRSA, ніж посилення на ванкоміцин (MIC: 0,68 μ M) та ципрофлоксацин (MIC: 2,96 μ M) [46, 47]. SAR-аналіз гібридів **1.12** показав, що фенільні групи в положенні C–3 відіграють ключову роль у забезпеченні високої активності, причому електродонорні групи, зокрема –ОН на фенільному кільці, значно сприяли цій активності. Водночас заміщена фенільна група в положенні N–4 у структурі 1,2,4-триазол–5(4H)–тіону не мала суттєвого впливу на активність. Довжина алкільного ланцюга в положенні N–4 також впливала на активність, а саме збільшувала довжину алкільного ланцюга, що в кінцевому результаті впливало на зниження загальної активності.

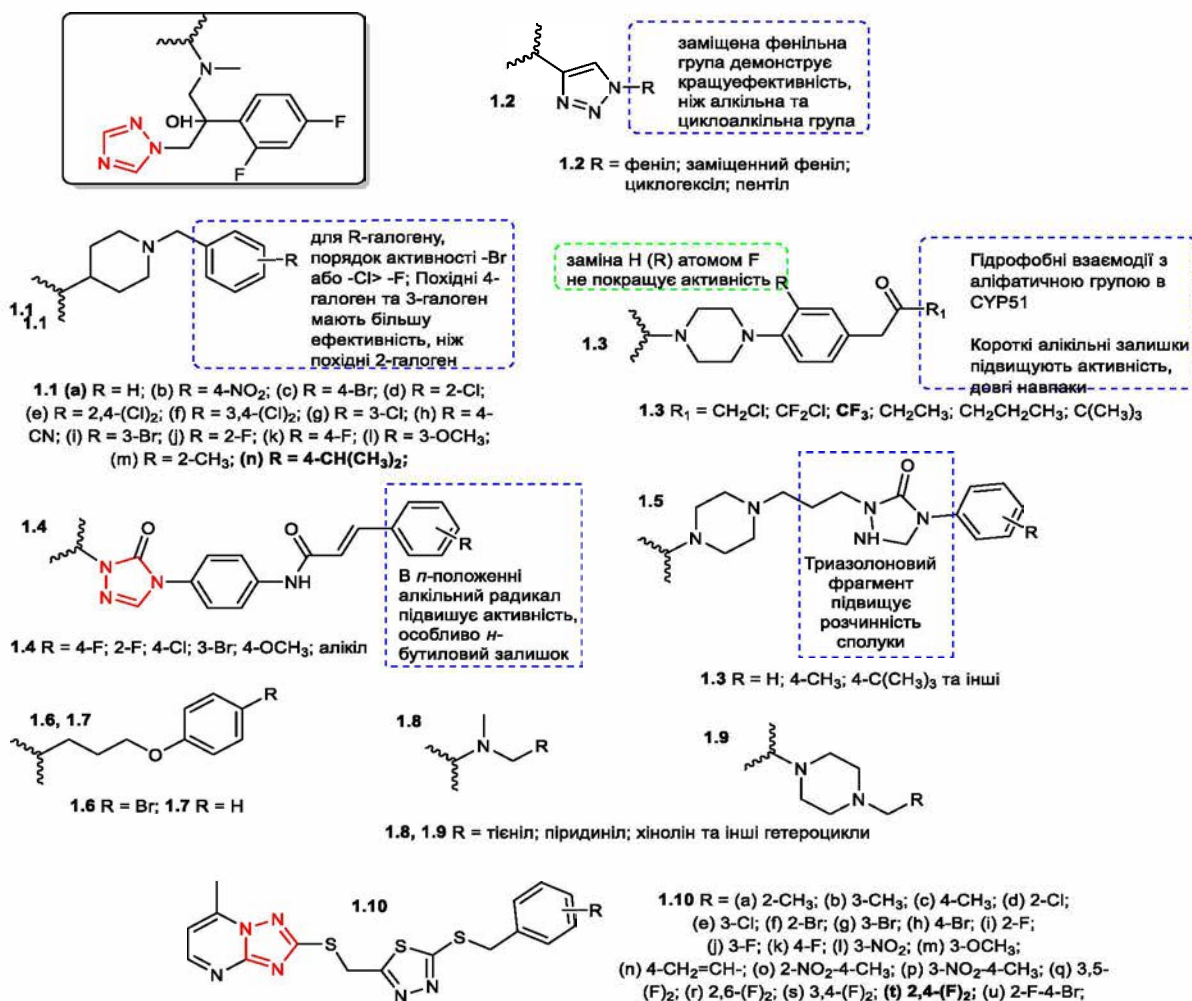


Рисунок 1.9 – Протигрибкові засоби похідних 1,2,4-триазолу

Два набори хінолонових триазолів **1.13** і **1.14** (рис. 1.10) пройшли скринінг на їх антимікробну активність проти групи штамів бактерій та грибів, у яких **1.13d** (рис. 1.10), що має трифлуорметильну групу на фенільному кільці (MIC: від 1 мг/мл до 8 мг/мл), демонстрував більш широкий біоактивний спектр проти всіх бактеріальних штамів (*Micrococcus luteus*, *MRSA*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Shigella dysenteriae* та *Eberthella typhosa*), ніж норфлксацин та хлороміцин. Сполука **1.13b** (рис. 1.10) проявила чудову протигрибкову активність проти *A. flavus*, *C. albicans* та дріжджів (MIC: 0,5; 2,0; 4,0 мг/мл – 6.13.5 – однакова кількість десяткових знаків) у порівнянні з флуконазолом (MIC: 25,0; 6,1; 16,0 мг/мл) [48].

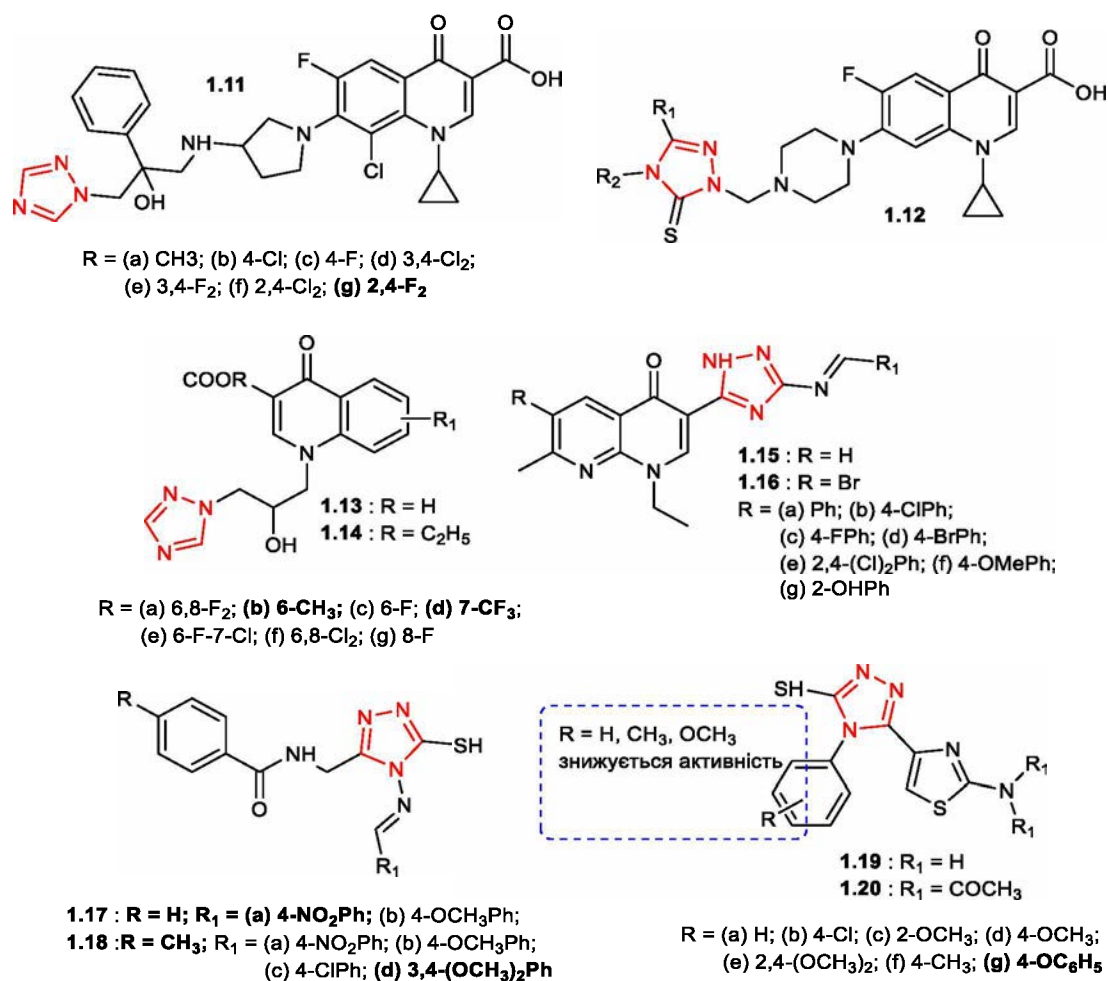


Рисунок 1.10 – Антибактеріальні засоби похідних 1,2,4-триазолу

Антимікробна активність 1,2,4-триазол-нафтиридинових гібридів **1.15** і **1.16** як структурних сурогатів налідиксової кислоти (рис. 1.10) щодо стійких штамів грамозитивних, грамнегативних та *Mycobacterium phlei* вказувала на те, що гібриди **1.15a**, **1.15f**, **1.15g**, **1.16a** та **1.16d** (MIC: від 3,68 μM/мл до 5,30 μM/мл) (рис. 1.10) продемонстрували неабияку селективність щодо *B. subtilis*, який був стійким до налідиксової кислоти [49]. Подальше дослідження показало, що сполуки **1.15c** та **1.16d** (IC₅₀: 3,67 та 3,21 мг/мл відповідно) (рис. 1.10) викликали більш потужну інгібуючу активність щодо ДНК-гірази *E. coli*. Манге з колегами синтезували та дослідили нову серію сполук – основ Шиффа 1,2,4-триазолу (**1.17**, **1.18**). [50]. Вчені прагнули з'ясувати, чи мають ці сполуки антимікробну активність, тобто чи здатні вони боротися з бактеріями та грибами. Результати

дослідження дозволили оцінити антимікробний потенціал нових сполук та визначити, наскільки ефективно вони пригнічують ріст бактерій та грибків. Серія 5-(2-амінотіазол-4-іл)-4-заміщених феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів **1.19** і **1.20** (рис. 1.10) була синтезована та оцінена на їх антибактеріальну активність щодо *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* та *P. aeruginosa* групою арабських вчених у голові з Hassan G. S. та ін. [51]. SAR-аналіз вказав, що сполука **1.19g** (рис. 1.10), що має фенокисьльну частину в пара-положенні фенільного кільця, виявляла антибактеріальну активність широкого спектру (MIC: від 0,5 μM до 1,0 μM), яка була порівнянна з гентаміцином та ципрофлоксацином.

Протипухлинні засоби. Протипухлинні хіміотерапевтичні засоби діють на ракові клітини різними способами, порушуючи їх життєдіяльність та призводячи до загибелі. Деякі препарати блокують поділ ракових клітин, не даючи їм розмножуватися. Інші препарати блокують роботу ферментів, необхідних для росту та розмноження ракових клітин.: Ці препарати порушують роботу тубуліну – білка, важливого для поділу клітин. Деякі з них блокують утворення нових кровоносних судин, які живлять пухлину тощо. Різноманітність механізмів дії протипухлинних препаратів дозволяє підібрати оптимальне лікування для кожного пацієнта, враховуючи тип пухлини та її особливості.

Хіміотерапевтичні засоби можуть мати побічні ефекти, оскільки вони впливають не лише на ракові клітини, але й на здорові. Однак, сучасні препарати стають все більш селективними, тобто спрямованими саме на ракові клітини, що дозволяє мінімізувати негативний вплив на організм [52]. Значна кількість хімічних речовин характеризується наявністю 1,2,4-триазолового кільця і з'явилися, як перспективні протипухлинні засоби, такі як ворозол, летрозол та анастрозол.

Протисудомні засоби. Deng X.Q. і співавт. провели синтез кількох триазоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-онів **1.21** (рис. 1.11) як протисудомних засобів [53]. SAR дослідження показало значення положення галогену у фенільному кільці на протисудомну активність. Сполука **1.21i** (рис. 1.11) проявляє

найперспективнішу активність при максимальному електрошоковому тесті (MES) зі значенням $ED_{50} = 19,7$ мг/кг та захисним індексом (PI) 34,8 завдяки інгібуванню напружених іонних каналів та модулюванню GABA-ергічної активності проти судом викликаних хімічним методом.

Біологічна оцінка 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинонів **1.22** (рис. 1.11) як нових агоністів бензодіазепінових рецепторів показала, що більшість сполук мають більш високу спорідненість до місця зв'язування бензодіазепінів в аналізі зв'язування рецепторів радіолігандів, ніж діазепам [54]. Зокрема, сполука **1.22c** (рис. 1.11) з найбільшою спорідненістю до зв'язування (K_i : 0,42 нМ та IC_{50} : 0,68 нМ) виявляло значну гіпнотичну та слабку протисудомну активність, не порушуючи навчання та пам'ять *in vivo*.

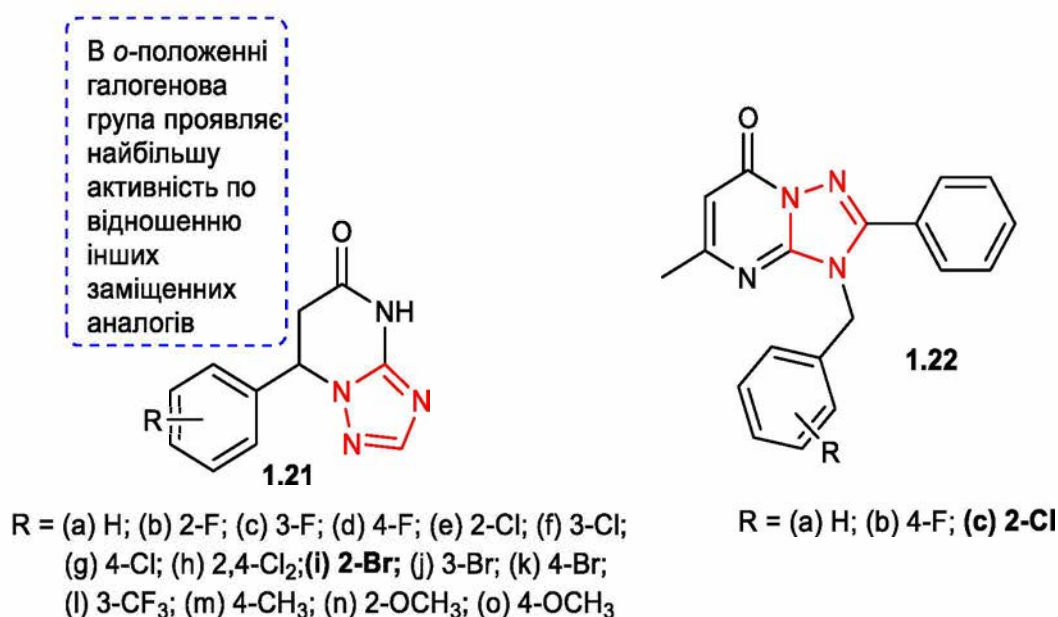


Рисунок 1.11 – Протисудомні засоби похідних 1,2,4-триазолу

Протитуберкульозні агенти. Ізоніазид (гідрозид ізонікотинової кислоти) є найефективнішим антимикотичним препаратом, що застосовується для лікування туберкульозу (ТБ) понад 5 десятиліть.

Побічний ефект ізоніазиду та поява стійкого до деяких лікарських засобів туберкульозу спонукали хіміків–медиків розробити нові протитуберкульозні засоби. Було синтезовано кілька похідних 1,2,4–триазолу з метою вивчення нових засобів проти туберкульозу. Крішана та ін. повідомили про синтез серії дифеніламіну, що містить 1,2,4–триазоли **1.23–1.26** (рис. 1.12), та провели скринінг на види *Mycobacterium tuberculosis* H37RV (Mtb H37Rv) із застосуванням стандартного аналізу МАВА (Microplate Alamar Blue, мікропланшет Alamar Blue) та методу розведення агару [55]. Серед досліджуваних сполук сполуки **1.23a**, **1.23d** та **1.23e** (рис. 1.12) виявляли потужну антимікобактеріальну активність із значенням МІС у діапазоні від 0,200 μM до 3,125 μM . Серед досліджених сполук особливу увагу привернула сполука **1.23a**, яка продемонструвала вищу активність у порівнянні з ізоніазидом - препаратом, що є «золотим стандартом» у лікуванні туберкульозу. Дослідження взаємозв'язку між структурою та активністю сполук (SAR) показало, що найбільш перспективними є основи Манніха **1.23** та **1.24**. Вони виявилися ефективнішими, ніж триазолохіназолінони **1.25** та триазолотіазолідінони **1.26** (рис. 1.12).

Цитотоксичність найбільш активних сполук була оцінена на клітинах Vero (епітеліальні клітини нирок африканської зеленої мавпи) та клітинах лінії HepG2. Виявлено, що сполуки не проявляють цитотоксичної дії.

Дослідник Кастеліно та колеги повідомили про розробку та синтез основ Шиффа з галогеновим фрагментом **1.27**, які містять 1,2,4–триазол (рис. 1.12), а також дослідили їхні протитуберкульозні властивості *in vitro*. Дослідження виконували за допомогою дискового методу дифузії і аналізу Alamar Blue на мікропланшеті (МАВА) для визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІС) щодо штаму *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [56]. Встановлено, що сполуки **1.27a** та **1.27h** (рис. 1.12), що мають два атоми флуору в положеннях 2 і 4, виявляють найвищу активність щодо скринінгу протитуберкульозу, а також для тесту на функцію нейтрофілів. Дослідження гострої оральної токсичності показали, що деякі сполуки були безпечними навіть у дозі 2000 мг/кг маси тіла.

Різні триазолопіримідини **1.29** (рис. 1.12) були розроблені та синтезовані як протитуберкульозні агенти. Zuniga E.S. та інші [57] шляхом модифікації сполуки **1.28** (рис. 1.12), ідентифікованої з цільноклітинного екрану проти *M. tuberculosis*, у положеннях С–5, С–7 і С–2. Ряд сполук виявляв субмікромолярну активність проти *M. tuberculosis* зі значенням MIC_{90} в діапазоні від 0,52 μM до 10,00 μM без цитотоксичності щодо клітин НерG2. Три сполуки **1.28**, **1.29a** та **1.29b** (рис. 1.12) демонстрували селективність зі значеннями MIC_{90} 3,1; 13,0 та 1,6 μM відповідно щодо *M. tuberculosis* над *M. smegmatis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* та дріжджами *S. cerevisiae*.

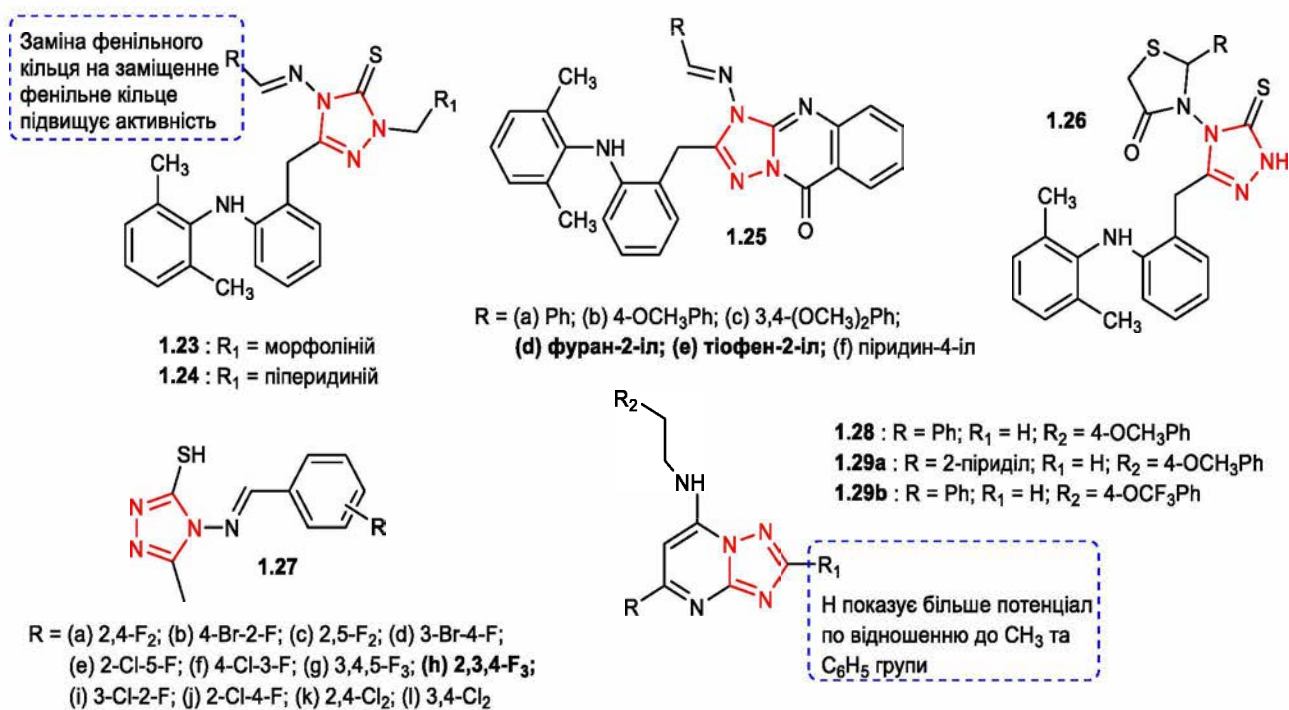


Рисунок 1.12 – Протитуберкульозні агенти похідних 1,2,4-триазолу

Ці відкриття дають надію на розробку нових, більш ефективних препаратів для лікування туберкульозу, які можуть перевершити існуючі стандарти терапії.

Противірусні засоби. Антивірусні препарати набувають все більшого значення у сучасній фармацевтичній науці. У дослідженні Goma'a H.A.M. та співавторів було розроблено та синтезовано кілька похідних 1,2,4-триазолу із

використанням етилу 2-((5-аміно-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату як вихідної речовини. Серед отриманих сполук, зокрема, сполука 1.30 (представлена на рисунку 1.13) продемонструвала найвищу антивірусну активність. Вона здатна знижувати рівень вірусних бляшок на 50% у концентрації 80 μM відносно вірусу простого герпесу першого типу (HSV-1), вирощеного на клітинах нирок африканської зеленої мавпи.

Крім того, сполука 1.30 була відзначена значно вищою вибірковістю у порівнянні з ацикловіром ($>200 \mu\text{M}$ проти 80 μM), що свідчить про її потенційну перевагу у фармакологічній перспективі. Результати докінгових досліджень вказують на те, що взаємодія сполуки 1.30 з активним центром тимідинкінази HSV-1 відбувається переважно завдяки утворенню численних водневих зв'язків, забезпечуючи міцність і специфічність її зв'язування. Шістнадцять похідних триазолу **1.31** (рис. 1.13) оцінювали на їх анти-MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, Близькосхідний респіраторний синдром асоційований з КОВІД-19) активність шляхом інгібування активності гелікази та АТФази, використовуючи тест FRET, проведений єгипетськими вченими [59]. Серед них сполуки **1.31a** та **1.31b** (рис. 1.13) були найпотужнішими інгібіторами гелікази MERS-CoV зі значеннями АТФази IC_{50} 0,47 та 0,51 ммоль/л відповідно.

Парченко В. В. [25, 60, 61] та іншими вітчизняними вченими розроблено сучасний ветеринарний препарат Трифузол-нео **1.32** препарату відноситься до похідних 1,2,4-триазолу (рис. 1.13).

Механізм дії активних речовин спрямований на стимулювання біохімічних процесів у клітинах тканин. Препарат проявляє антиоксидантну, імуномодулюючу, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну активності. Він нормалізує обмін речовин, підсилює специфічну імунну відповідь на введення вакцин, підвищує стійкість організму до вірусних захворювань, сприяє відновленню показників як специфічної, так і неспецифічної резистентності, а також збільшує концентрацію Т-клітин та В-лімфоцитів у крові.

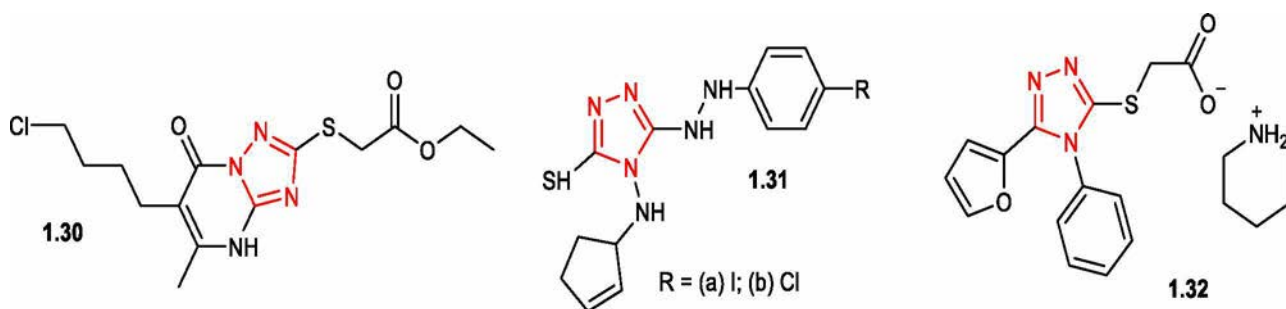


Рисунок 1.13 – Противірусні засоби похідних 1,2,4–триазолу

Протипаразитарні засоби. Бхатт та ін. повідомляли про протималярійну ефективність піразолінкованих триазоло–піримідинових гібридів **1.33** (рис. 1.14) та активних гібридів (IC_{50} : від 0,034 мг/мл до 0,090 мг/мл) для інгібування дигідрофолат–редуктази плазмодію фальципаруму (PfDHFR) за допомогою стикування та досліджень *in vitro* [62]. SAR–гібриди **1.33** вказували на значущість електронноакцепторної групи в положенні R_1 ; –Br–група в положенні R_2 та заміщення метильною групою в положенні R_3 підвищує антималярійну активність.

Сполука **1.33a** (рис. 1.14) зі значенням IC_{50} 0,023 мг/мл та SI 652 одиниці вимірювання? виявляло хорошу інгібуючу активність в аналізі інгібування DHFR, ніж еталонний піриметамін. Прасад та ін. повідомили, що гібриди триазол–піразолу **1.34** (IC_{50} : від 0,041 мг/мл до 1,50 мг/мл) (рис. 1.14) виявляли значну антиплазмодіальну активність. Серед них сполуки **1.34d**, **1.34e** та **1.34g** (рис. 1.14) (IC_{50} : 0,041, 0,054 та 0,092 мг/мл) виявляли більш потужну активність щодо штаму *P. falciparum* порівняно з еталонним хініном (IC_{50} : 0,286 μ M) [63].

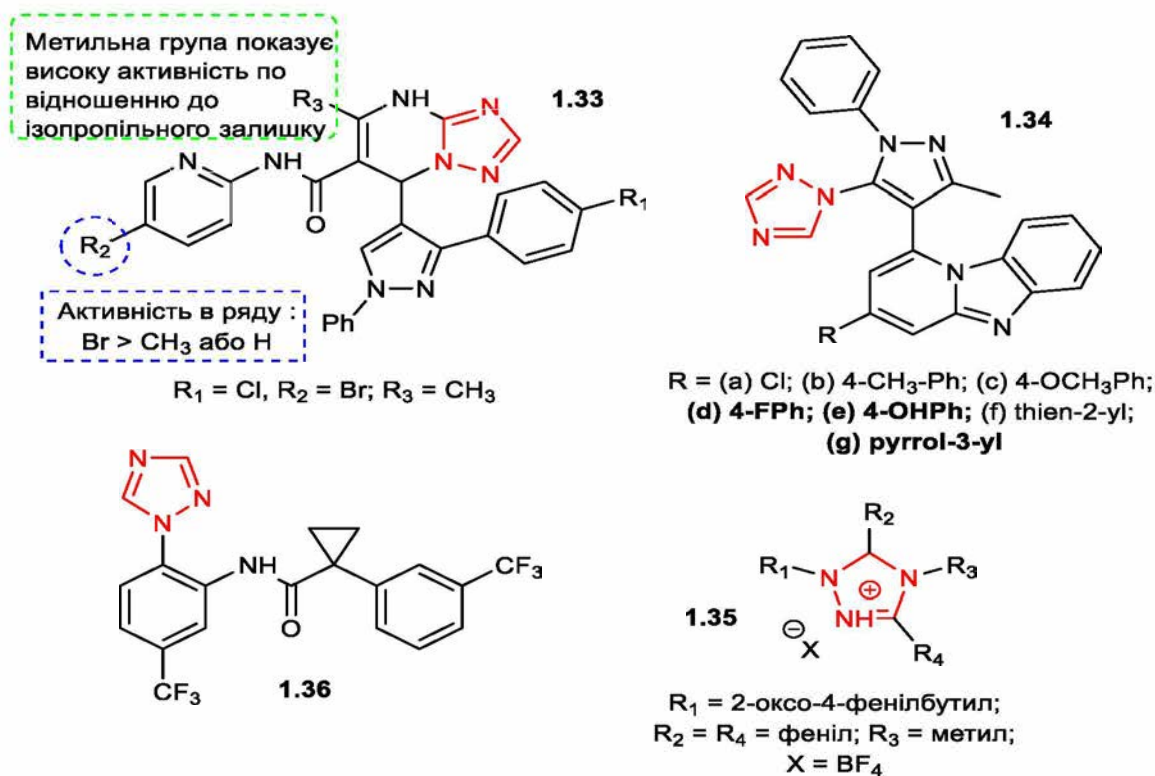


Рисунок 1.14 – Протипаразитарні засоби похідних 1,2,4-триазолу

Антиплазмодіальну активність солей триазолію **1.35** (рис. 1.14) оцінювали (рис. 1.14) щодо стійкого до хлорохінонового штаму *P. falciparum* [64]. Серед них було виявлено, що сполука **1.35a** (рис. 1.14) є сильнодіючою зі значенням IC₅₀ 100 нМ та CI 1430 одиниці вимірювання. Вони висунули гіпотезу, що ефективність сполук у культурах паразитів обумовлена наявністю дефіцитного ядра електрона, приєднаного до гідрофобних бічних груп, які взаємодіють з негативно зарядженим фрагментом на аразитному мерозоїті.

Вибір з протималарійного набору Tres Cantos (TCAMS) та велике дослідження SAR трьох карбоксамідних серій призвів до отримання циклопропілкарбоксамідів **1.36** (рис. 1.14) з поліпшеним профілем [64]. Подальша оптимізація сполуки заміщенням (R) на фенільному кільці, сусідньому з циклопропіловим кільцем, дозволило отримати сполуку **1.36a** (IC₅₀: 3 нМ) (рис. 1.14) як високопотужний інгібітор *in vitro* штаму *P. falciparum*. Примітно,

що сполука **1.36a** виявляла 55% пероральної біодоступності у мишей CD-1 та активність *in vivo* з ED₅₀ 12 мг/кг у мишачої моделі *P. falciparum*.

РЕЗЮМЕ

Опрацьовані джерела наукової інформації продемонстрували, що похідні 1,2,4-триазолу володіють широким спектром біологічної активності, включаючи протівірусну, протитуберкульозну, протипухлинну, протипаразитарну, імуномодулюючу та імуностимулюючу дію. Це відкриває перспективи для розробки нових високоефективних лікарських засобів, які можуть знайти застосування у ветеринарній практиці.

Гетероциклічні сполуки - це основа багатьох життєво важливих ліків. Більше 60% відомих препаратів, як природних, так і синтетичних, містять у своїй структурі гетероцикли. Ці сполуки надзвичайно різноманітні за своїми властивостями та застосуванням, використовуються в медицині, сільському господарстві та інших галузях.

Особливо перспективними є конденсовані гетероциклічні системи, що є основою багатьох антибактеріальних препаратів. Науковці активно досліджують похідні 1,2,4-триазолу, які демонструють широкий спектр біологічної активності: знеболювальну, протизапальну, антиоксидантну, протитуберкульозну, протипухлинну, протигрибкову, протівірусну, імуностимулюючу та ін.

Враховуючи високу фармакологічну активність 1,2,4-триазолів, актуальним є дослідження їх застосування у ветеринарії. Зокрема, перспективним напрямком є розробка препаратів різних лікарських форм на основі іночої речовини піперидиній 2-(5-(2-фуран)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетату. Це потребує аналізу ринку ветеринарних препаратів та фармакоеконімічної оцінки доцільності його застосування.

Результати теоретичних досліджень цього розділу наведено в 1 науковій тезі [44]:

1. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу. *Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до європейських пріоритетів: матеріали Міжнар. студентської наук.-практ. конф. (м. Львів, 23-24 листоп. 2023 р.). Львів, 2023. С. 64–65.*

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вибір загальної методології досліджень

Ендометри́т – це запалення ендометрію. Ендометри́т класифікують за характером запального процесу (катаральний, гнійно– катаральний, фібринозний, некротичний), перебігом (гострий, підгострий, хронічний) та симптомами (клінічно виражений, прихований) [65, 67]. Гострий катаральний і катарально– гнійний ендометрит виникає переважно як післяпологові ускладнення, субінволюції та атонії матки, внутрішньоутробного інфікування, грубого акушерського догляду та післяабортного періоду. Масовий ендометрит у великої рогатої худоби також може виникнути внаслідок інфікування на фермі перед еклампсією. У багатьох випадках ендометрит спричиняється інфікуванням матки кількома різними видами мікроорганізмів. За сприятливих умов гнильні бактерії іноді трансформуються в патогенні мікроорганізми, викликаючи сильний запальний процес. Коли ендометрит виникає в матці корів, клінічні наслідки включають зниження фертильності, подовження інтервалів між осіменіннями, неможливість провести перше осіменіння та багато інших репродуктивних параметрів [66].

Одним із напрямків лікування ендометриту є знищення патогенної мікрофлори в порожнині матки. Відповідно до сучасного погляду на лікування ендометриту у великої рогатої худоби, місцева психотропна терапія є основою лікування. Це пов'язано з тим, що місцеве застосування препаратів має перевагу в створенні концентрації препарату, необхідної для фокусування ураження, і зменшенні побічних реакцій, що виникають внаслідок загального впливу на організм [67].

Профілактика і лікування специфічними і неспецифічними препаратами відіграють дуже важливу роль у боротьбі з ендометритом у великої рогатої

худоби. У більшості випадків використовуються різні групи антибіотиків, але після економного тривалого застосування з'являються стійкі мікроорганізми, які перестають реагувати на дію антибіотиків. Використання антибіотиків для лікування інфекцій у тварин може призвести до появи стійких бактерій, які можуть викликати нові патології. Захворювання спричиняються різновидами бактерій, які демонструють значну стійкість до антибіотиків. Це зумовлено як мутаційними процесами, так і позахромосомним обміном генетичної інформації через плазмиди між окремими бактеріальними клітинами, а також виникнення мутацій, які дозволяють виникнути стійкості до інших антибіотиків. Тому, створення нових препаратів з широким спектром дії є актуальним завданням ветеринарної медицини.

Деякі автори пов'язують гінекологічні захворювання, тобто ендометрит і мастит, не тільки зі спільністю кровоносної та лімфатичної систем молочної залози і репродуктивних органів корови, але й з рефлекторним зв'язком між ними за допомогою нервової провідності через систему гіпоталамус– гіпофіз. Дані показують, що у 50,33% корів субклінічний мастит реєструється одночасно з гінекологічними захворюваннями. У 42,85% випадків латентний мастит був виявлений на тлі ендометриту, у 9,8% випадків – на тлі кіст яєчників і, рідше, на тлі персистуючого жовтого тіла, оперізувального герпесу, фіброміоми і водянки матки. У 67% корів, хворих на мастит на початку лактації, вчені діагностували захворювання матки. При цьому 60,4% корів мали ураження матки та вимені. Виділені мікроорганізми мали подібну вірулентність, що вказує на етіологічний зв'язок між акушерсько – гінекологічними захворюваннями та маститом [65 –68].

Етіологічне лікування акушерсько – гінекологічних захворювань ґрунтується на застосуванні препаратів, які впливають на регуляцію нервової системи та функції харчування і викликають сприятливі зміни в перебігу патології, переважно запальних процесів. Патогенетична терапія ґрунтується на використанні антимікробних препаратів, зокрема антибіотиків, сульфаніламідів, інших хіміотерапевтичних засобів, а також ферментних препаратів, отриманих

із мікробних клітин. До додаткових засобів лікування відносять пробіотики, фітонциди та інші біологічно активні речовини. Вони можуть застосовуватися окремо або в різних комбінаціях [69]. Незважаючи на очевидні досягнення вітчизняної та міжнародної ветеринарної медицини в розробці методів лікування та профілактики вищезазначених захворювань, спостерігається тенденція до їх зростання у великої рогатої худоби.

Тому своєчасним питанням є вивчення асортименту ветеринарних препаратів для лікування акушерсько–гінекологічних захворювань, представлених на ринку України. Фармакоеконімічні дослідження ветеринарних препаратів в нашій країні проводили вчені: Грошовий Т. А. (Тернопіль), Коцюмбас І. Я., Косенко Ю. М., Гаврилюк А. Г. (Львів), Пономаренко М. С., Полова Ж. М. (Київ), Ярних Т. Г. (Харків). З огляду на актуальність розширення ринку ветеринарних препаратів, вважаємо за доцільне проведення аналізу асортименту ветеринарних лікарських форм, зареєстрованих в Україні.

У ветеринарній медицині для лікування ендометритів активно використовуються різноманітні лікарські форми, що вводяться внутрішньоматково, зокрема розчини, емульсії, суспензії, палички, таблетки, брикети, супозиторії, мазі, песарії, аерозолі тощо. Серед цих форм найбільшого поширення набули тверді лікарські засоби. Варто зазначити, що вітчизняний фармацевтичний ринок ветеринарних препаратів наразі не відчуває дефіциту таких засобів. Водночас розробка нової лікарської форми, наприклад вагінальних супозиторіїв, є актуальним і перспективним напрямом сучасної ветеринарної науки.

Встановлено, що супозиторії володіють низкою переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами. Перш за все, це пришвидшене надходження діючої речовини у великий круг кровообігу і печінки. По–друге, можливість заміни ін'єкційного шляху введення, зменшення алергічних проявів і безболісність введення. Вагінальні супозиторії зазвичай використовуються для

місцевого впливу, забезпечуючи дезінфекційний, протизапальний, в'язучий, припікальний або знеболювальний ефект. Відомо, що похідні 1,2,4-триазолу зарекомендували себе як окремий клас біологічно активних сполук, володіючи при цьому широким спектром властивостей. Особливої уваги заслуговує піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, діюча речовина ветеринарного препарату «Трифузол 1%» та «Трифузол-нео» у вигляді розчину та ін'єкційної лікарської форми відповідно. Препарати володіють антиоксидантною, імуномодельюючою, гепатопротекторною діями, підвищують вміст загального білка сироватки крові, креатиніну, глюкози, знижують активність лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтранспептидази та зменшують рівень білірубіну, сечовини, триацилгліцеролів. Мають виражену бактеріостатичну активність по відношенню до кишкової палички й ентеробактера. Їх доцільно застосовувати для корекції перебігу запальних процесів у тварин шляхом антиоксидантного впливу, імуностимуляції, нормалізації обміну речовин. Рекомендовано також при комплексному лікуванні гнійних запальних процесів (інфіковані рани, абсцеси, флегмони), для прискорення загоювання ран та профілактики їх гнійно-запальних ускладнень у післяопераційний період.

Таким чином, створення лікарської форми – супозиторіїв з новою високоефективною діючою речовиною – піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом є актуальним завданням та перспективним напрямом наукових досліджень.

Методологічним підґрунтям цієї наукової роботи є філософія теоретико-наукового осмислення процесів фармацевтичної розробки лікарських засобів, а також аналіз їхніх фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей. Медико-біологічні вимоги до лікарських препаратів місцевої дії охоплюють як фізико-хімічні параметри (повнота вивільнення активної фармацевтичної інгредієнти, фізико-хімічна стабільність, відсутність подразнюючих і сенсibiliзуючих ефектів) так і технологічні характеристики (відтворюваність

виробничого процесу і мінімізація його технологічних стадій).

Виходячи з наведених критеріїв, для дослідження було обрано активну фармацевтичну інгредієнту піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат.

Методологія фармацевтичної розробки внутрішньоматкових супозиторіїв для лікування проявів ендометриту у ВРХ наведено на рис. 2.2.

2.2. Дизайн дослідження

Опрацювавши доступні літературні джерела розроблена схема дизайну дослідження, яка представлена на рис. 2.1. Як видно з рисунку дизайн дослідження передбачає поетапне чотирьохступеневе виконання запланованого дослідження, а саме:



Рис. 2.1 Дизайн дослідження

2.3 Розробка робочої рецептури вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом

Опрацювавши літературні джерела щодо виробництва та складу внутрішньоматкових супозиторіїв був запропонований склад робочої рецептури вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетом (табл.).

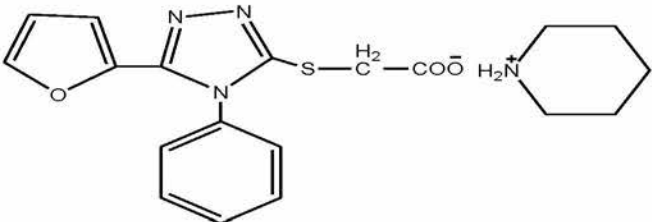
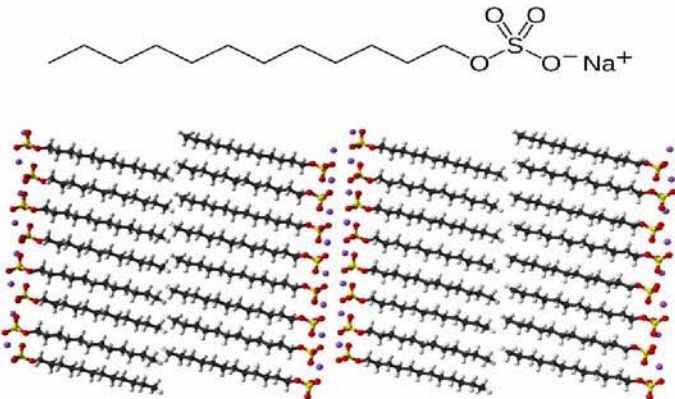
Таблиця 2.1 – робоча рецептура вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетом

Найменування	Кількість, г	%
1	2	3
Піперидиній 2-[5-(2-фуран)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат	0,11	1,1
Натрій лаурилсульфат	0,025	0,25
Супозиторна основа		
Пропіленгліколь	3,6	36,0
Поліетиленоксид-400	2,765	27,65
Проксанол-268	3,25	32,5
Твін-80	0,25	2,5

2.4 Характеристика об'єктів дослідження

В таблиці 2.2 представлена характеристика об'єктів дослідження, які склали робочу рецептуру вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом.


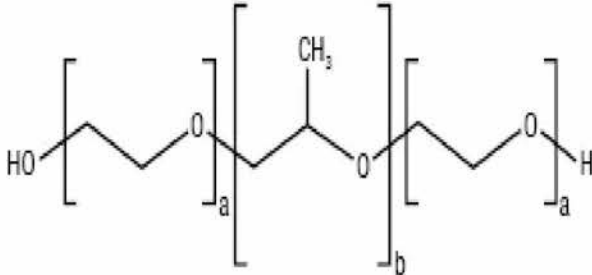
Таблиця 2.2 – Коротка характеристика об'єктів дослідження

Найменування	Формула	Коротка характеристика
1	2	3
Піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат		кристалічний порошок білого кольору без запаху; легко розчинний у воді <i>P</i> і етанолі <i>P</i>
Натрій лаурилсульфат		натрієва соль лаурилсірчаної кислоти, аніоноактивна поверхнево – активна речовина, що представляє собою амфіфільну речовину; розчинний у воді <i>P</i> , гліцерині <i>P</i> та етиленгліколі <i>P</i> , але менш розчинний у спиртах

продовження таблиці 2.2

	2	3
Суполиторна основа		
Пропіленгліколь	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	<p>безбарвна в'язка рідина зі слабким характерним запахом, солодкуватим смаком, що володіє гігроскопічними властивостями, яка відноситься до класу органічних сполук; розчиняється у воді <i>P</i>, спиртах: етанолі <i>P</i>, метанолі <i>P</i>, ізопропанолі <i>P</i>; ефірах: етилацетаті <i>P</i>, бутилацетаті <i>P</i>; кетонах: ацетоні <i>P</i>, метилетилкетоні <i>P</i>; альдегідах: формальдегіді <i>P</i>, ацетальдегіді <i>P</i>; кислотах: оцтовій кислоті <i>P</i>, молочній кислоті <i>P</i>; амінах: етиламіні <i>P</i>, діетиламіні <i>P</i>; хлороформі <i>P</i></p>

продовження таблиці 2.2

1	2	3
Поліетиленоксид–400		<p>водорозчинний неіонний полімер, що отримується полімеризацією етиленоксиду з розкриттям циклу. В залежності від середньої молекулярної маси полімера — в'язка рідина, гелеподібна або тверда речовина; розчиняється у воді <i>P</i>, багатьох органічних розчинниках, таких як: хлороформ <i>P</i>, метиленхлорид <i>P</i>, етанол <i>P</i>, ацетон <i>P</i></p>
Проксанол–268		<p>колоїдні речовини, молекули яких здатні а саме структури-агрегати з десятків і сотен молекул НПАВ (неіоногенні поверхнево-активні речовини). Добре розчиняється у: воді <i>P</i>; спиртах (етанол <i>P</i>, метанол <i>P</i>, ізопропанол <i>P</i>); ефірах (етилацетат); кетонах (ацетон <i>P</i>); хлороформі <i>P</i></p>

продовження таблиці 2.2

1	2	3
Твін-80 (полісорбат 80)		<p>в'язка рідина жовтого кольору. Полісорбат 80 розчиняє рослинні та ефірні масла у водному середовищі без додавання спирту; добре розчинний у воді <i>P</i> (змішується з водою).</p>

2.5 Методологія фармацевтичної розробки супозиторіїв з трифузолом

Рис. 2.2. демонструє алгоритм розробки складу і технології вагінальних супозиторіїв з трифузолом:

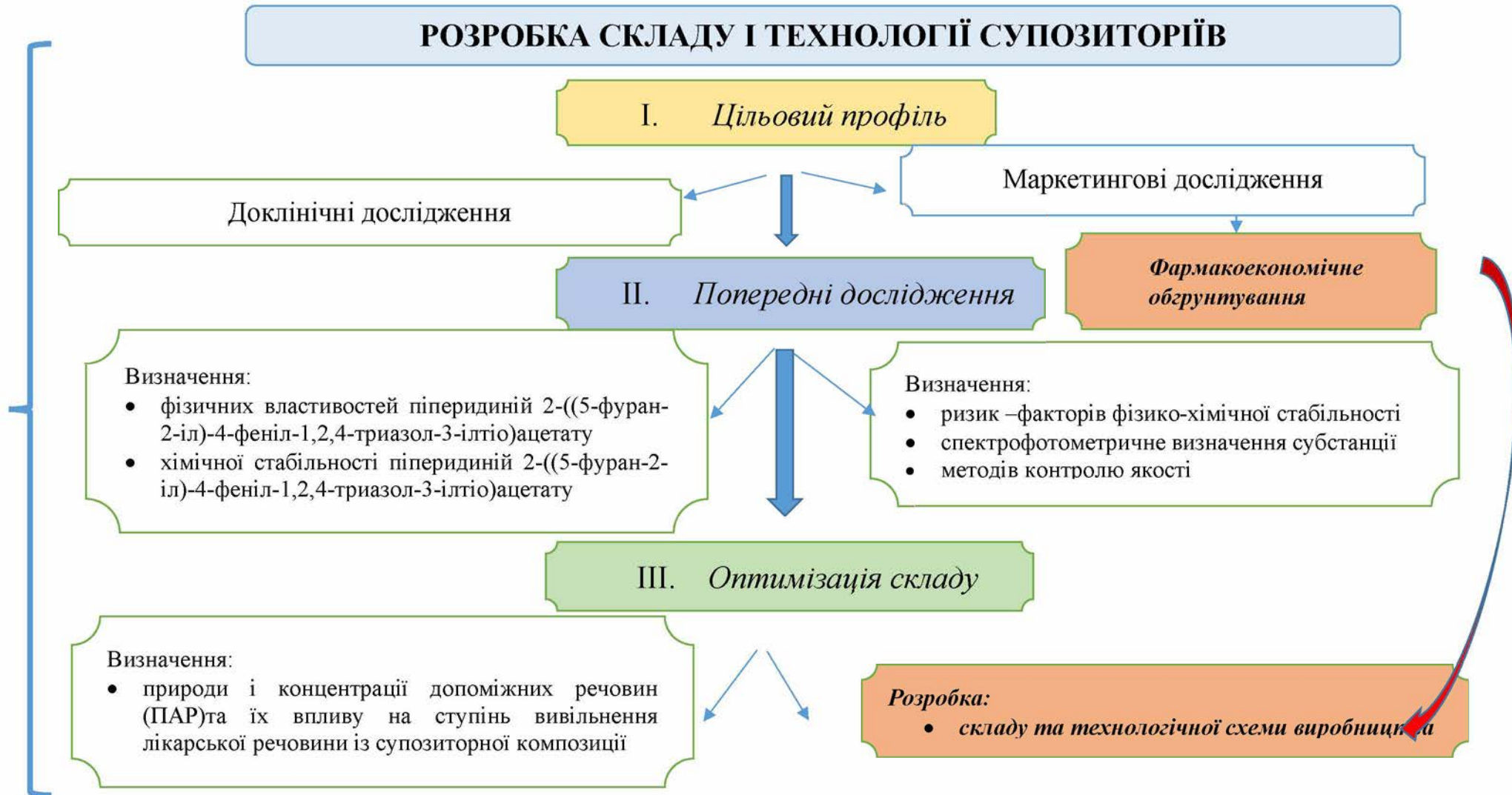


Рис. 2.2 Алгоритм розробки складу і технології вагінальних супозиторіїв з трифузолом

2.6 Метод приготування супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетом

Супозиторії були виготовлені методом виливання із застосуванням форм напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація поверхнево–активної речовини (лаурилсульфату натрію) становила 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, тоді як вміст трифузолу у кожному супозиторії було зафіксовано на рівні 0,1 г.

Дослідження, спрямовані на наукове обґрунтування оптимальної концентрації поверхнево–активної речовини в супозиторіях, проводили відповідно до однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Як ключовий параметр оптимізації було обрано процес вивільнення трифузолу з супозиторіїв, який розглядався на першому етапі визначення біодоступності запропонованої лікарської форми.

Вивчення вивільнення трифузолу здійснювали методом рівноважного діалізу за методом Кривчинського при температурі $37 \pm 0,5$ °C із використанням целофанової напівпроникної мембрани на основі плівки «Купрофан». Процес проводили у спеціалізованій дифузійній установці з комірками Франца (виробництво Permegear, Inc., США) у фармакотехнологічній лабораторії кафедри технології ліків.

Стабільну підтримку температури здійснювали за допомогою циркуляційного занурювального термостата Haake SC 100 (США). В якості діалізного середовища, враховуючи розчинність трифузолу, використовували очищену воду. Концентрацію трифузолу, що вивільнявся через 30 хвилин, визначали спектрофотометричним методом за допомогою спектрофотометра UV–2600 від Shimadzu Corp. (Японія).

2.7 Вивчення фармакокінетичних показників у вагінальних супозиторіях з піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтію)ацетатом

Дослідження впливу різних факторів на швидкість всмоктування трифузолу було проведено на коровах із середньою масою тіла 850 кг. У рамках експериментів застосовували вагінальні супозиторії. Лікарська форма вводилася один раз на добу в дозуваннях 0,1 г і 0,5 г на кілограм маси тварини. Експерименти виконували із використанням «перехресного» методу на п'яти тваринах. Зразки крові забирали до введення препарату, а також через рівні інтервали часу: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 і 180 хвилин.

2.8 Загальна методика кількісного визначення субстанції піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтію)ацетату

Дослідження проводили за допомогою спектрофотометра Specord 200.

Приготування досліджуваного розчину трифузолу.

Точну наважку трифузолу (біля 0,050 г) вміщують у мірну колбу на 100,00 мл та доводять водою очищеною до позначки, перемішують. 1,00 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводять розчинником до позначки. Оптичну густина вимірюють на фоні компенсаційного розчину (води очищеної) при аналітичній довжині хвилі 278 нм.

Паралельно визначають оптичну густина стандартного зразку (СЗ).

Точну наважку стандартного зразку трифузолу (біля 0,050 г) поміщають у мірну колбу на 100,00 мл та доводять водою очищеною до позначки, перемішують. Далі проводять маніпуляції, які вказані вище.

Розрахунки проводять згідно наведеної формули:

$$X\% = \frac{A_x \times m_0 \times 100 \times 1 \times 25 \times 100 \times P}{A_0 \times m_x \times 100 \times 1 \times 25 \times 100}$$

$$X\% = \frac{A_x \times m_0 \times P}{A_0 \times m_x}$$

де:

A_x – оптична густина досліджуваного розчину

A_0 – оптична густина стандартного зразку

m_0 – наважка стандартного зразку

m_x – наважка досліджуваного розчину

P – відсотковий вміст діючої речовини в стандартному зразку

2.9 Спосіб кількісного визначення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацету у ветеринарних шипучих супозиторіях для внутрішньоматкового застосування

1 супозиторій поміщали в склянку на 50,00 мл, доливали 25,00 мл очищеної води і нагрівали в ультразвуковій ванні до повного розплавлення супозиторія, потім охолоджували і декантували в мірну колбу на 100,00 мл. Цю операцію повторювали двічі. Вміст колби доводили водою очищеною до мітки і ретельно перемішували. 5,00 мл отриманого розчину переносили в мірну колбу місткістю 100,00 мл і доводили водою очищеною до мітки. Оптичну густина вимірювали на фоні стандартного зразку при довжині хвилі 278 нм.

Виготовлення стандартного зразку.

Біля 0,05 г стандартного зразку поміщали в мірну колбу на 50,00 мл. Доводили водою очищеною до мітки і ретельно перемішували. 5,00 мл отриманого зразку переносили в мірну колбу місткістю 100,00 мл і доводили водою очищеною до мітки.

Розрахунок вмісту діючої речовини проводили згідно загальної формули.

ВИСНОВКИ

1. Визначено загальну методологію проведення комплексної дисертаційної роботи, яка спрямована на проведення фармакоеконічного

дослідження та обґрунтування складу, розробку технології виготовлення вагінальних шипучих супозиторіїв з протизапальною дією для лікування і профілактики ендометритів ВРХ.

2. Наведено фізико–хімічні властивості активної фармацевтичної інгредієнції (АФІ) – піперидинію 2–[5–(2–фуран)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо]ацетату, а також допоміжних речовин, які використовуються у процесі розробки та оцінювання вагінальних шипучих супозиторіїв з протизапальною дією, призначених для терапії та профілактики ендометритів у великої рогатої худоби.

3. На основі результатів, отриманих за допомогою фармако–технологічних, фізико–хімічних, структурно–механічних, біофармацевтичних та біологічних методів дослідження супозиторіїв, було теоретично обґрунтовано програму наукових досліджень, відповідно до сучасних вимог; представлено дизайн дослідження зі створення шипучих ветеринарних супозиторіїв з піперидиній 2–[5–(2–фуран)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо]ацетатом, що дозволяють об’єктивно оцінити технологічну та фармакотерапевтичну якість лікарського засобу.

4. Для хімічного контролю супозиторіїв наведено модифіковані методики спектрофотометричного визначення діючої речовини у запропонованій лікарській формі.

Результати теоретичних і експериментальних досліджень цього розділу наведено в 1 науковій статті та 2 наукових тезах [67, 127, 134]:

1. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Профілактика та лікування післяпологових ускладнень ендометриту корів. *Інноваційні підходи і сучасна наука: Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Київ 30 бер. 2018 р.). 2 частина. Київ: Центр наукових публікацій, 2018. С. 83–88.*

2. Spectrophotometric determination of a substance trifusol in a veterinary suppository / K. H. Klosova, K. P. Miedviedieva, S. O. Vasiuk, I. V. Bushuieva. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 46–50. DOI: 10.14739/2409–2932.2020.1.198123
3. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Фармакокінетичні дослідження трифузолу у вагінальних супозиторіях. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (м. Харків, 19-20 вер. 2019 р.). Харків, 2019. Т. 1. С. 161–162.

РОЗДІЛ 3

СТАН, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ВНУТРІШНЬОГО ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ВЕТЕРИНАРНІЙ ПРАКТИЦІ

3.1 Ретроспективний аналіз стану та перспективи розвитку внутрішнього вітчизняного ринку ветеринарних препаратів для лікування гінекологічних захворювань тварин

Проблема розширення номенклатури вітчизняних ветеринарних лікарських засобів, які використовуються для лікування акушерсько–гінекологічних захворювань, є важливою для сучасної ветеринарії в цілому та фармацевтичного сектору зокрема.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (англ. World Organization for Animal Health, OIE, до 2003 року — Міжнародне епізоотичне бюро (МЕБ) (англ. Office International des Epizooties, OIE) — міжурядової організації, що відповідає за здоров'я тварин, акушерські та гінекологічні захворювання корів за умов несвоєчасної та неефективної профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи на ранніх стадіях у 97 зі 100 випадків приводять до їх подальшої неплідності. МЕБ заснувало п'ять регіональних комісій з метою врахування специфічних викликів, які постають перед його членами в різних частинах світу. Ці комісії фактично функціонують як незалежні регіональні інституційні утворення, які мають на меті ефективно реагувати на унікальні проблеми кожного регіону, що охоплюють такі країни, як: Африка, Америка, Азія, Далекий Схід та Океанія, Європа, Середній Схід. Кожна Регіональна комісія організовує роботу, яка стосується технічних питань та регіонального співробітництва у боротьбі з хворобами тварин. Згідно з даними саме цієї комісії, клінічні спостереження свідчать, що такі методи, як вагінальне

(внутрішньоматкове), ректальне, ультразвукове та гістероскопічне дослідження матки, бактеріологічний аналіз біоптату ендометрію, цитологічне вивчення мазків-відбитків, а також проведення лейкограми та визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації, не завжди демонструють відповідність ступеню важкості запальних процесів при субклінічному ендометриті у корів.

Тенденція росту захворювань на ендометрит тварин різної етіології та частоти розвитку зумовлених ними ускладнень (вторинні інфекції, екзема, неплідність тощо) спостерігаються і в Україні. Тому питання розробки нових вітчизняних ефективних лікарських засобів для боротьби з даною патологією наразі є актуальною проблемою. Для того, щоб оцінити поточний стан ветеринарних препаратів та визначити перспективи розвитку вітчизняного виробництва ліків для лікування ендометритів у корів, було проведено аналіз ринку ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів. Аналіз «Переліку зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року» показав, що на українському ринку ветеринарних ліків домінують препарати іноземного виробництва. При цьому, іноземні компанії пропонують значно ширший асортимент ветеринарних препаратів та різноманітніші лікарські форми, ніж вітчизняні виробники. Навіть ті препарати, що виробляються в Україні, часто виготовляються з імпортних субстанцій. Отже, національний ринок ветеринарних ліків значною мірою залежить від імпорту. Іноземні компанії пропонують більше варіантів ліків, а вітчизняні виробники часто використовують імпортну сировину. Українські ветеринари та власники тварин мають менший вибір вітчизняних препаратів. Ціни на ветеринарні ліки в Україні можуть залежати від коливань курсу валют та цінової політики іноземних компаній. На сьогодні важливо підтримувати та розвивати власне виробництво ветеринарних препаратів для забезпечення незалежності та конкурентоспроможності на ринку. Станом на 1 березня 2019 року в Україні було зареєстровано 6274 ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових

кормів та преміксів. З них: 74,83% (4695 найменувань) - це продукція іноземних компаній; 25,17% (1579 найменувань) склала продукція українських виробників (рис 3.1). Лише чверть зареєстрованих препаратів є вітчизняними. Виходячи з загальної кількості досліджуваних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів, станом на 01.03.2019 року 2659 (42,38%) було зареєстровано, 2311 (36,83%) знаходилося на стадії перереєстрації, перебували на етапі змін типу «А» – 828 (13,2%) найменувань, змін типу «Б» – 161 (2,57%) найменувань, змін типу «А» та «Б» – 315 (5,02%) торгових назв продукції (рис. 3.2) [70] (згідно Наказу МОЗ України від 23.07.2015 року № 460 з змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1245 від 17.11.2016 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу» – п. 8.



Рис 3.1 Продукція закордонного виробництва, згідно «Переліку зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року»



Рис. 3.2 Продукція вітчизняного виробництва, згідно «Переліку зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року»

Зміни, у тому числі й «інші зміни», за класифікацією можуть бути як зміни типу ІА (рис. 3.3), ІБ, так і зміни ІІ типу (рис. 3.4).

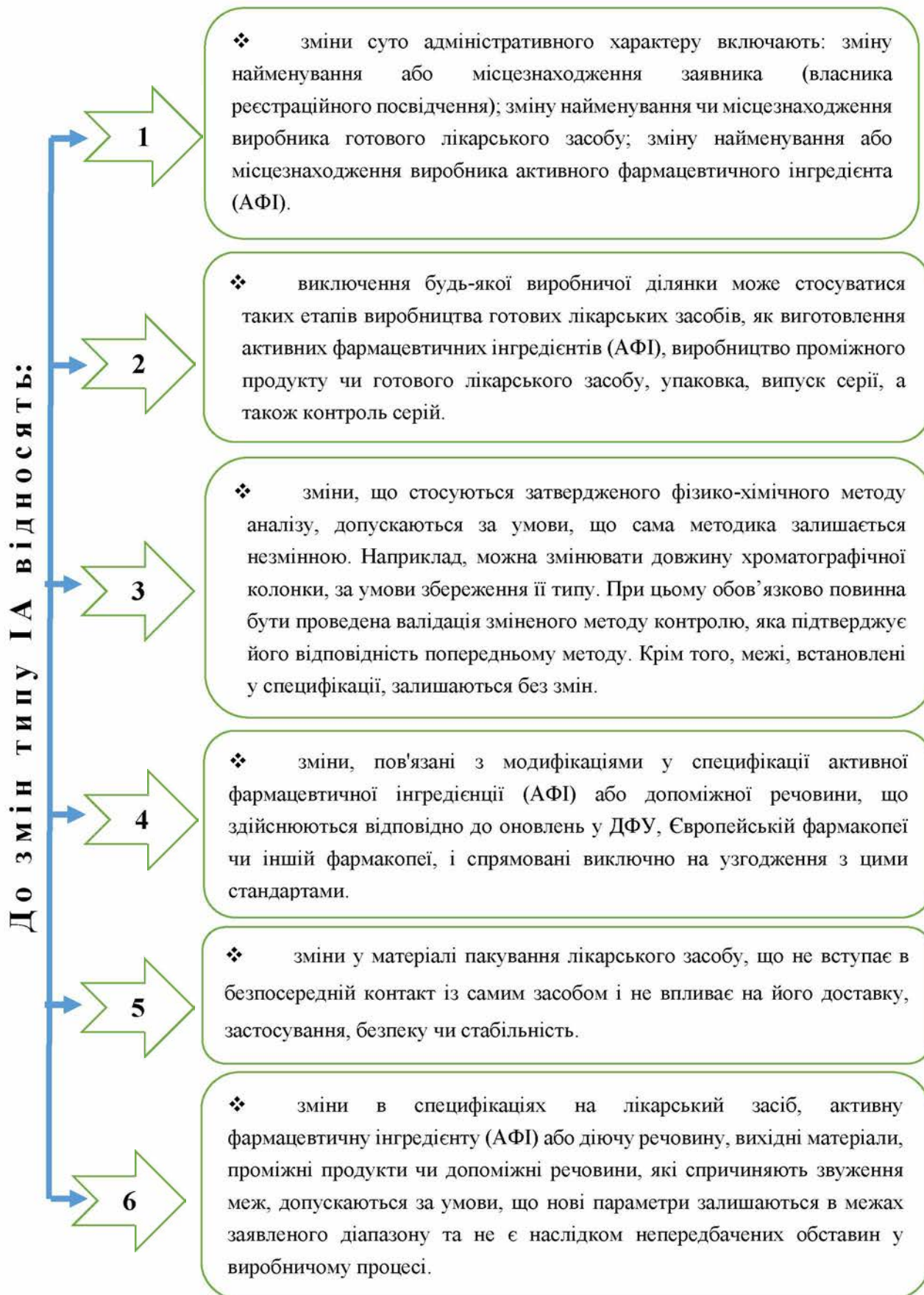


Рис. 3.3 Зміни до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію) (тип ІА) [власна розробка]

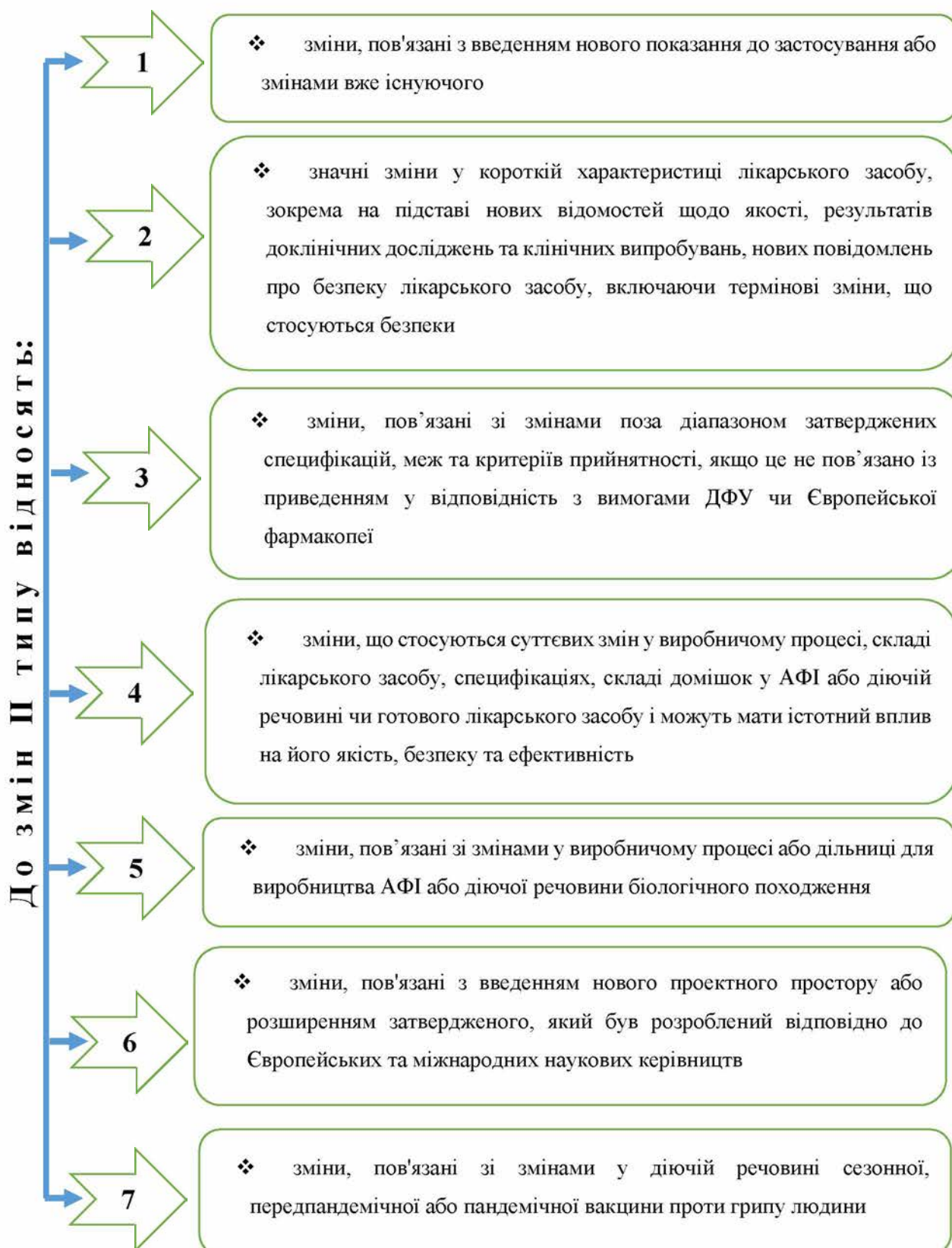


Рис. 3.4 Зміни до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію) (тип II) [власна розробка]

До змін типу ІБ відносять незначні зміни, які не можуть бути змінами типу ІА та типу ІІ і не потребують нової реєстрації) [71].

Загалом, зміни типу ІА та типу ІІ спрямовані на:

- гармонізацію з міжнародними стандартами: зміни можуть бути пов'язані з адаптацією українського законодавства до вимог Європейського Союзу та інших міжнародних організацій у сфері регулювання ветеринарних лікарських засобів. Це може включати впровадження eSTD формату, уніфікацію вимог до документації, вдосконалення процедур експертизи;
- спрощення та прискорення процедур: зміни можуть бути спрямовані на оптимізацію та спрощення процесу реєстрації ветеринарних препаратів, скорочення термінів розгляду заявок, зменшення бюрократичних перешкод;
- підвищення прозорості: зміни можуть передбачати підвищення прозорості процедури реєстрації, забезпечення більшої доступності інформації для заявників, громадськості та інших зацікавлених сторін;
- удосконалення вимог до безпеки та ефективності: зміни можуть стосуватися уточнення вимог до досліджень безпеки та ефективності ветеринарних лікарських засобів, з метою забезпечення їх високої якості та захисту здоров'я тварин.

Як видно з підрахунків, фармацевтичний ринок ветеринарних препаратів на цей час в повній мірі був заповнений більше, ніж на 2/3, а саме на 79,11% (42,28% препаратами, кормовими добавками, готовими кормами та преміксами з діючими реєстраційними посвідченнями (термін 01.06.2019 – 10.06.2023 рр.) та 36,83% продукції, термін реєстрації якої закінчується, але вона вже представлена до перереєстрації). Більшість з цих 79,11% складає продукція закордонних фармацевтичних фірм та компаній.

Географія постачальників представлена 48 країнами світу враховуючи Україну). Лідерами за кількістю зареєстрованих позицій препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів є Франція, Польща, Німеччина, кількість яких складає за рейтингом 1000– 900 препаратів (10 балів за шкалою). 899 – 300

препаратів (9– 8 балів) зареєстрували на українському ринку фірми Угорщини, Чехії та Італії; 299– 100 найменувань своєї продукції представили Російська Федерація, Нідерланди, Іспанія, Австрія, Бельгія, США, Китай, Литва і отримали рейтингову оцінку від 7 до 4 балів. Решта – від 85 до 1 препарату (3– 1 бал відповідно). За отриманими даними українські виробники мають найвищий рейтинговий бал, але цей показник складає чверть в загальній кількості продукції (1579 найменувань з 6274) (рис. 3.5).

Дослідження виявило, що ветеринарні препарати, кормові добавки, готові корми та премікси доступні в Україні у широкому різноманітті форм. Зокрема, корми представлені в 15 різних формах (рис. 3.6).

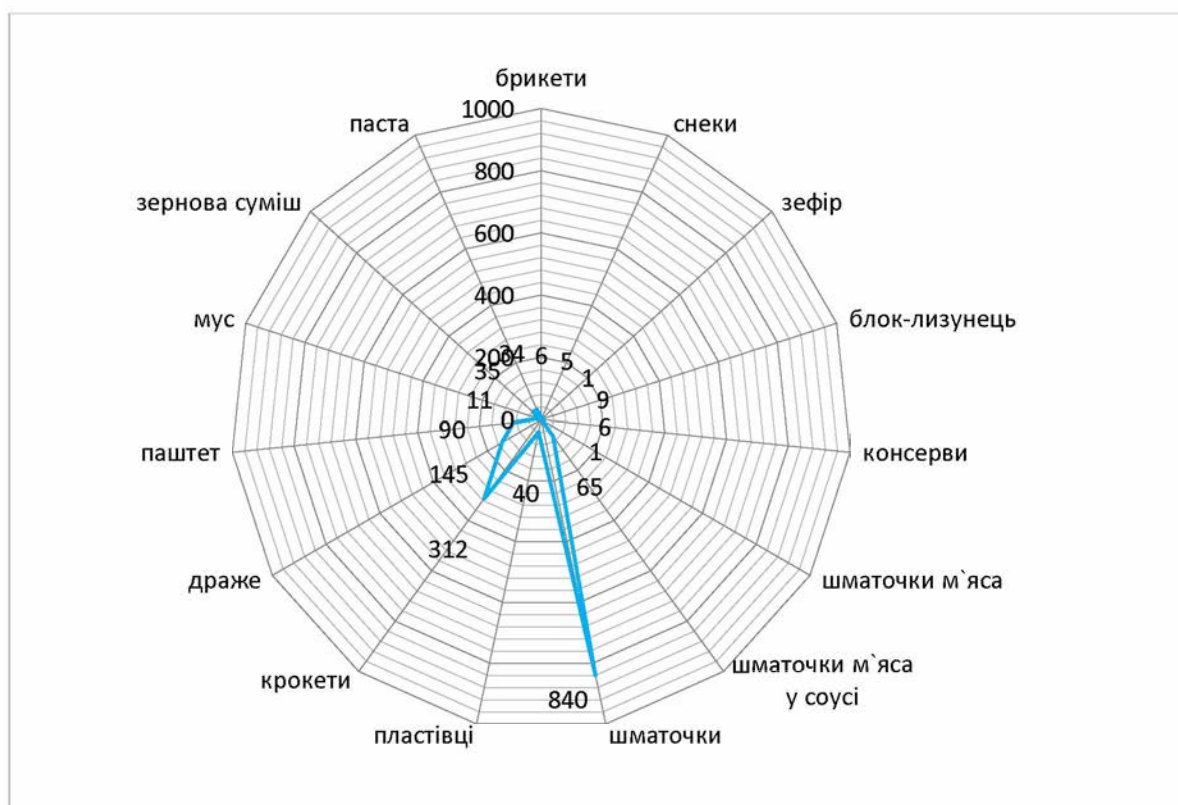


Рис. 3.5 Форми, якими представлено корми «Переліку зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року»

Традиційні лікарські форми представлені порошками, рідинами, гранулами, суспензіями, емульсіями, гелями, мазями, таблетками, мікрокапсулами (капсулами), паличками, порошками, спреями, свічками, аерозолями та лікарською формою, яка зустрічається тільки в ветеринарній практиці – нашійниками. На підставі проведеного маркетингового аналізу встановлено, що за лікарськими формами даний ринок є надто гетерогенним і представлений 31 лікарською формою, які за консистенцією є порошками, рідкими, твердими, м'якими та газоподібними (рис. 3.7).

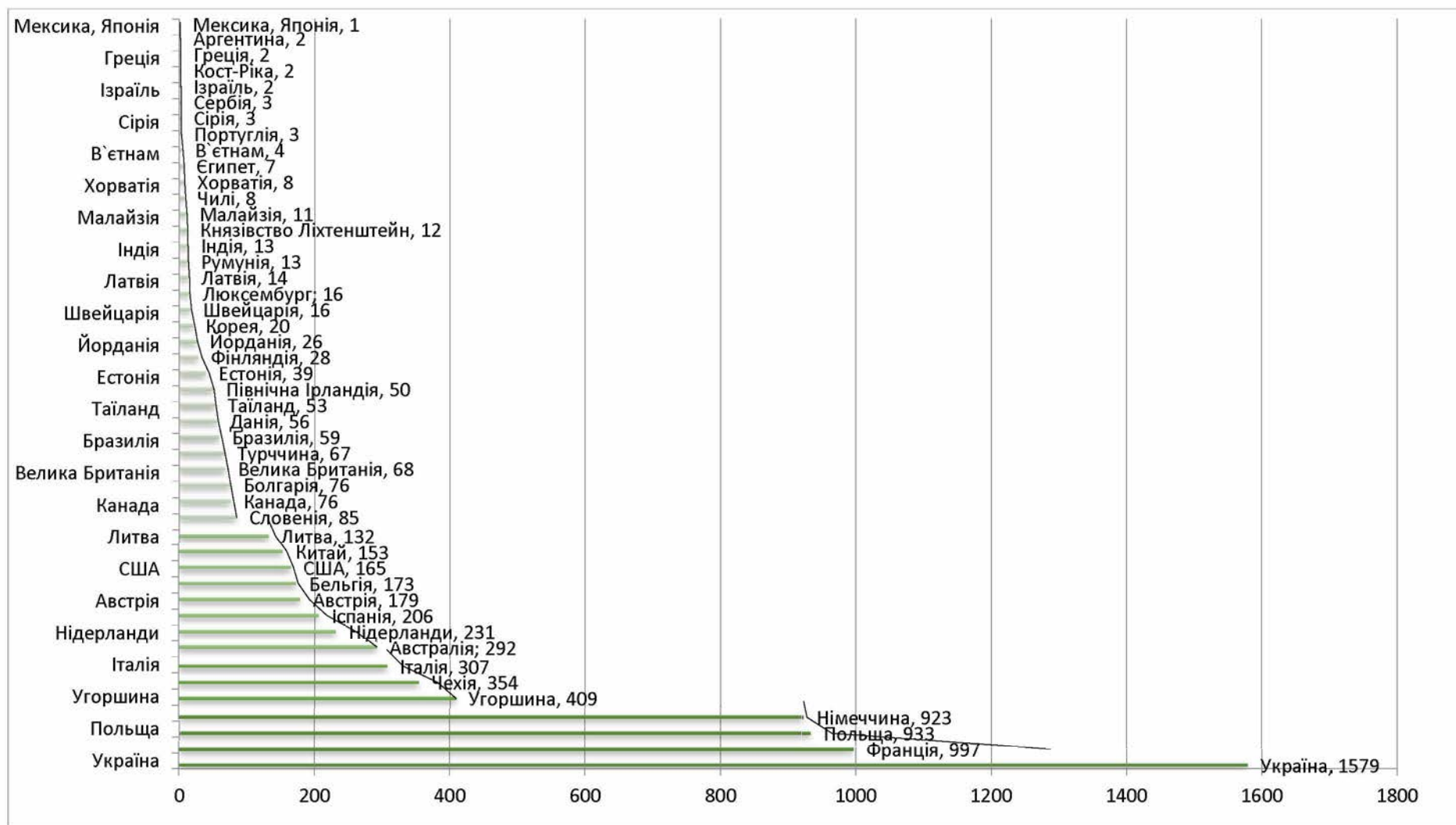


Рис. 3.6 Географія постачальників зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів на вітчизняний ринок (згідно «Переліку зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року»)

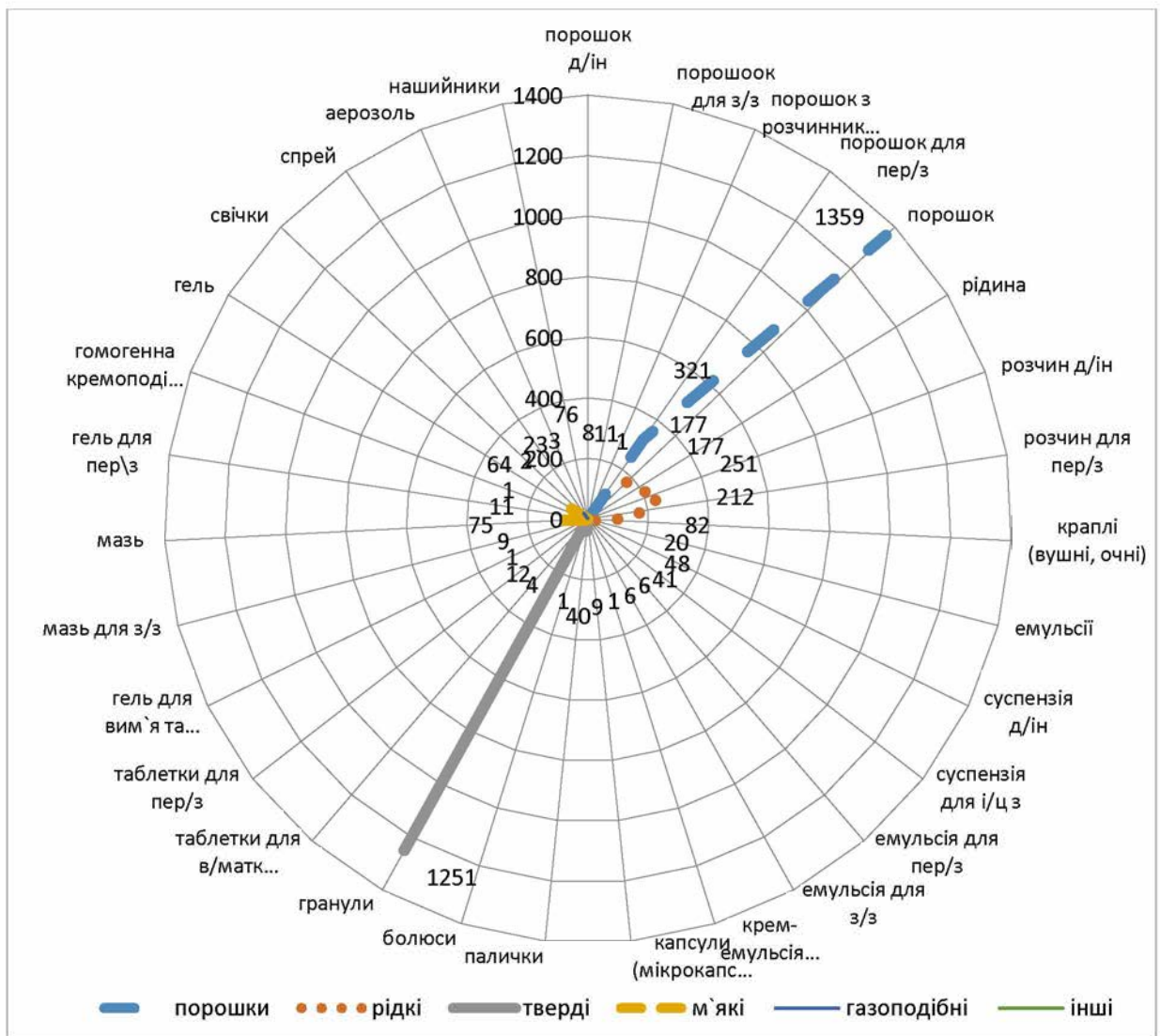


Рис. 3.7 Асортимент зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів за лікарськими формами (згідно «Переліку зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року»)

Аналіз показав, що найбільше пропозицій з боку виробників знайшли порошки та гранули (1359 та 1251 пропозиція відповідно), найменше – порошок з розчинником, крем– емульсія для зовнішнього застосування, полюси, гель для вим'я та дійок та гомогенна кремоподібна маса (по 1 пропозиції).

Аналіз асортименту ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів на українському ринку показав, що вітчизняні виробники стикаються з сильною конкуренцією з боку закордонних компаній. Українські

ветеринари мають обмежений вибір вітчизняних ліків для лікування хвороб репродуктивної системи тварині часто змушені використовувати імпорتنі препарати або ліки, виготовлені з імпоротної сировини. В Україні для лікування ускладнень акушерсько-гінекологічних захворювань тварин найчастіше застосовують протизапальні засоби, серед яких домінують антибіотики. Лікарські засоби для місцевого лікуванні ендометритів різної етіології у формі супозиторіїв (свічок), практично відсутні (представлено 2 вітчизняними препаратами – свічки піноутворюючі з сульфадимезином та свічки з іхтіолом).

Державною Фармакопеею України (глава 2.3) визначено: внутрішньоматкові препарати для застосування у ветеринарній медицині — рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для прямого введення в матку, зазвичай для одержання місцевої дії (на шийку матки, порожнини або стінки). Вони містять одну або більше діючих речовин у придатній основі. Внутрішньоматкові препарати можуть бути класифіковані як: — внутрішньоматкові таблетки; — внутрішньоматкові капсули; — внутрішньоматкові розчини, емульсії та суспензії, концентрати для внутрішньоматкових розчинів; — таблетки для приготування внутрішньоматкових розчинів і суспензій; — м'які препарати для внутрішньоматкового застосування; — внутрішньоматкові піни; — внутрішньоматкові палички [72].

Недоліками твердих лікарських форм при лікуванні ендометритів великої рогатої худоби є: вузький спектр антимікробної дії, тривалість застосування, висока вартість і неможливість їх введення протягом всього курсу лікування тварини, внаслідок звуження цервікального каналу, що з'єднує піхву з порожниною матки. Крім того, до широко використовуваним антимікробних препаратів, що входять до їх складу, формуються полірезистентні штами мікроорганізмів, що багато в чому знижує ефективність терапії. Внутрішньоматкові емульсії можуть розшаровуватися, суспензії можуть утворювати осад тощо.

Перевага внутрішньоматкового способу введення полягає в тому, що лікарські засоби при такому методі не піддаються впливу ферментів травного тракту та печінкової пресистемної кон'югації. Це можливо завдяки тому, що основна частина препарату абсорбується через слизову оболонку матки та надходить безпосередньо у системний кровотік. Додатковою перевагою цього способу є високий рівень біологічної доступності, який значно перевищує показники, характерні для перорального прийому лікарських засобів.

Окрім цього, використання супозиторіїв із відповідною комбінацією активної речовини та піноутворювача сприяє рівномірному розподіленню препарату по слизовій піхви. Такий підхід суттєво підвищує ефективність терапії запальних захворювань статеві системи.

Отже, розробка і впровадження в практику нових лікарських засобів у формі піноутворюючих супозиторіїв для застосування у акушерсько–гінекологічній ветеринарній практиці є актуальним, буде сприяти підвищенню ефективності лікування зазначених хвороб і дозволить запропонувати вітчизняній ветеринарній гінекології ефективні інноваційні фармакотерапевтичні засоби [73].

3.2 Структурний аналіз ліцензіатів українського ринку ветеринарних препаратів та ветеринарної практики

Уряд України встановив чіткі вимоги до ветеринарної практики та отримання ліцензії на цей вид діяльності. Щоб легально працювати ветеринаром в Україні, потрібно відповідати певним вимогам та надати необхідні документи для отримання ліцензії. Кабінет Міністрів України розробив детальний перелік вимог, яких повинні дотримуватися ветеринарні фахівці. Ці вимоги є обов'язковими для всіх, хто займається ветеринарною практикою. Перелік вимог та документів для отримання ліцензії є відкритим та доступним для всіх. Це положення передбачено Постановою КМУ від 4.11.2015 р. № 896 «Про

затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з ветеринарної практики».

Якщо ветеринарна клініка має декілька філій, то в заяві на ліцензію потрібно перерахувати адреси всіх цих філій. Те саме стосується і ветеринарів-підприємців, які планують працювати в декількох місцях. Це дозволяє контролюючим органам відстежувати, де саме здійснюється ветеринарна діяльність. В кожній філії або місці провадження ветеринарної діяльності мають бути дотримані всі ліцензійні вимоги. Щоб отримати ліцензію на ветеринарну діяльність, разом із заявою потрібно подати інформацію про наявність необхідного обладнання та приміщень:

- матеріально-технічна база: це все, що потрібно для надання ветеринарних послуг: кабінет для огляду тварин, операційна, лабораторія (якщо є), інструменти, обладнання для діагностики та лікування;

- освітній та кваліфікаційний рівень: ветеринарні фахівці повинні мати вищу ветеринарну освіту та відповідну кваліфікацію для надання ветеринарних послуг. Підтвердженням можуть бути дипломи про вищу освіту, сертифікати про підвищення кваліфікації, трудові книжки тощо;

- у випадку, коли ветеринар-підприємець не має ідентифікаційного коду через свої релігійні переконання, то для отримання ліцензії йому потрібно надати копію паспорта і документ з податкової інспекції, що підтверджує цю відмову;

- опис документів у двох примірниках.

Щоб працювати ветеринаром в Україні, недостатньо мати ліцензію. Потрібно також організувати свою роботу, використовувати належні технології та забезпечити наявність кваліфікованого персоналу відповідно до вимог законодавства. Ветеринарну діяльність можна проводити в різних типах приміщень, які класифікуються за рівнем оснащення. Залежно від того, яким обладнанням та інструментами оснащене приміщення, воно може бути ветеринарною клінікою, амбулаторією або пунктом.

У ветеринарній клініці можна отримати різноманітну допомогу для тварин: від профілактичних оглядів та вакцинації до лікування складних захворювань, що вимагають перебування тварини в стаціонарі. Крім того, деякі клініки проводять клінічні дослідження.

В амбулаторіях ветеринарної медицини тваринам надається допомога у лікуванні та профілактиці захворювань, але без можливості залишити тварину на стаціонарне лікування.

Ветеринарні пункти надають послуги з лікування та профілактики хвороб тварин безпосередньо у господарствах різних форм власності.

Лікувати тварин можуть тільки люди з ветеринарною освітою. Це стосується як приватних ветеринарів, так і ветеринарних клінік.

Кожні п'ять років ветеринарні лікарі повинні проходити курси підвищення кваліфікації, щоб оновлювати свої знання та вдосконалювати навички.

У кожного ветеринара має бути чітко прописано, що входить до його обов'язків, які у нього права та за що він несе відповідальність.

На сьогодні органом ліцензування у сфері господарської діяльності з ветеринарної практики є Державна служба України з питань безпеки харчових продуктів та захисту прав споживачів [74–76].

Метою дослідження стало проведення моніторингу насиченості українського ринку підприємствами– ліцензіатами з надання ветеринарної лікувально– профілактичної допомоги. Отримані результати дадуть змогу визначити конкурентоспроможність цього ринку і, в подальшому, вказати на пріоритети вітчизняним фармацевтичним підприємствам у питаннях асортименту та обсягів випуску ветеринарних препаратів і закупівлі зарубіжних ветеринарних лікарських засобів.

Для проведення цього дослідження використано методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння, статистичного аналізу. Матеріалами дослідження стали Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» № 222– VIII від 2 березня 2015 року, Постанова Кабінету Міністрів

України № 896 від 4 листопада 2015 року, Ветеринарний інформаційний ресурс України – Vet.in.ua.

З дослідження матеріалів, наданих Ветеринарним інформаційним ресурсом України [77], визначено суб'єктів ринку, які мають право на надання ветеринарних послуг (табл. 3.1, рис. 3.8).

Як видно з даних таблиці 3.1 і рисунка 3.8, лідерами в цій галузі є Тернопільська, Київська та Хмельницька області (309, 231, і 147 суб'єктів ринку відповідно). Внутрішньофірмова структура підприємств кожної області (кількість юридичних і фізичних осіб) відрізняється одна від одної і не має закономірності. Так, на ринку суб'єкти ФОП переважають у Тернопільській, Хмельницькій, Вінницькій областях, тоді як за ПЮП лідирує Київська область. Даний факт пояснюється тим, що Київська та Вінницька області мають найбільшу кількість адміністративно– територіальних районів, де в кожному з них обов'язково, згідно з чинним законодавством, мають працювати районні державні лікарні ветеринарної медицини. Тернопільська та Хмельницька області історично є територіями, де сконцентрована найбільша кількість підприємств з вирощування птиці та сільськогосподарських тварин.

Таблиця 3.1 – Суб'єкти ринку, які мають право на надання ветеринарних послуг в Україні (станом на липень 2019 року) [77]

Область	Райони /к-ть	Підприємства– юридичні особи (ПЮО)	Фізичні особи– підприємці (ФОП)	Разом
Вінницька	27	27	108***	135
Волинська	19	63	34	97
Дніпропетровська	22	40	81	121
Донецька	18/13*	39	75	114
Житомирська	23	28	18	46
Закарпатська	13	28	13	41
Запорізька	20	29	11	40
Івано– Франківська	14	39	21	60
Київська	25	165****	66	231**
Кіровоградська	21	42	43	85
Луганська	18	44	50	94
Львівська	20	50	20	70
Миколаївська	19	21	37	58
Одеська	26	67	35	102
Полтавська	25	46	31	77
Рівненська	16	31	19	50
Сумська	18	32	56	88
Тернопільська	17	41	258***	309**
Харківська	27	65	59	124
Херсонська	18	30	25	55
Хмельницька	20	28	119***	147**
Черкаська	20	29	19	48
Чернівецька	11	41	27	68
Чернігівська	22	32	26	58
м. Київ	10	33	75	108
*підконтрольні Україні ** лідери за кількістю суб'єктів *** лідери за кількістю ФОП **** лідери за кількістю ПЮО				

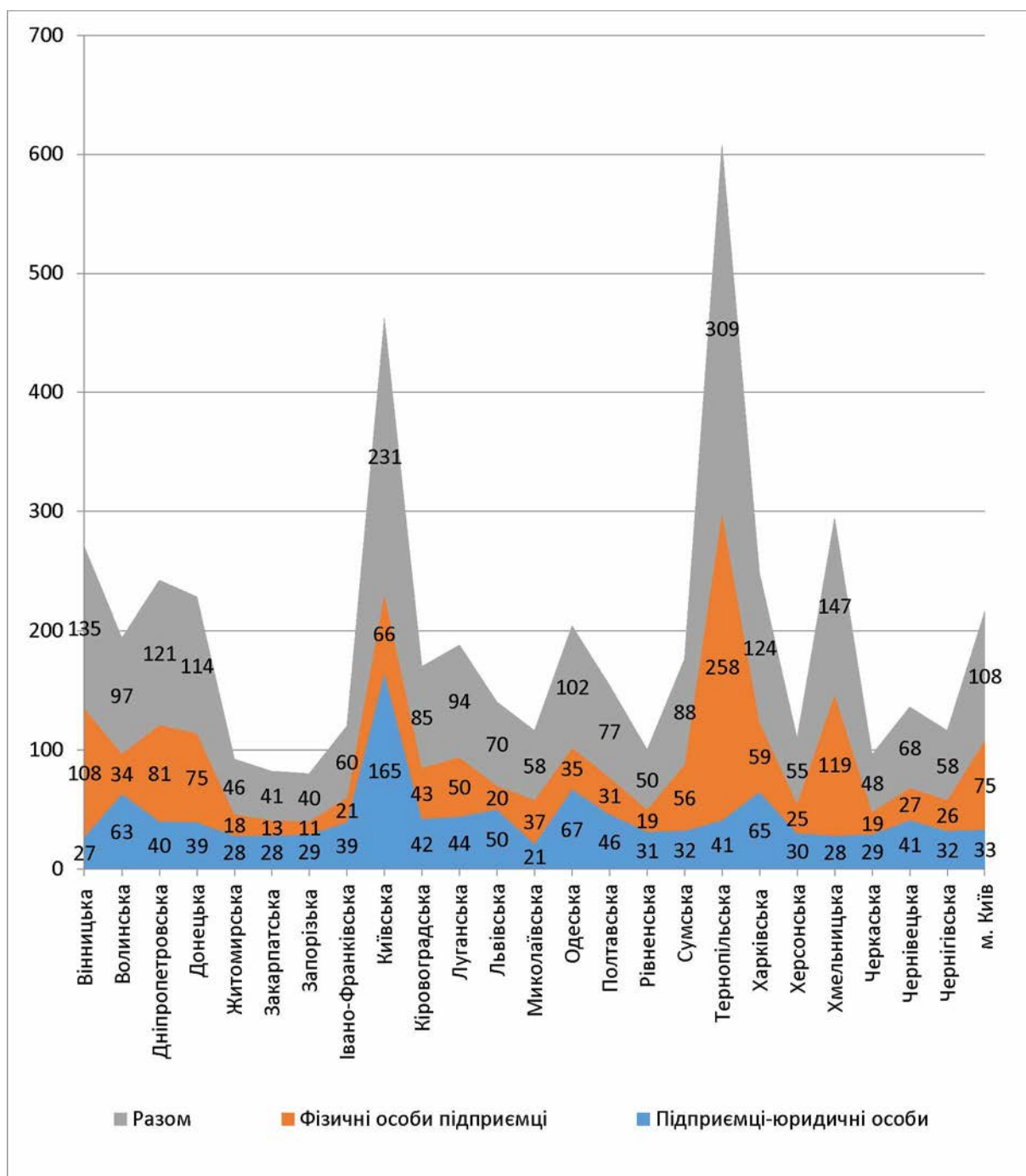


Рис. 3.8 Географічний ландшафт наявності фізичних осіб– підприємців та підприємств– юридичних осіб, які мають ліцензію на надання ветеринарних послуг в Україні

Згідно з вищезазначеним чинним законодавством, надання ветеринарної допомоги тваринам, проведення профілактичних заходів, призначення лікарських ветеринарних препаратів можуть здійснювати тільки фахівці

ветеринарної медицини. Наступним етапом роботи став моніторинг ринку України (за областями) за наявністю ветеринарних лікарів – ліцензіатів та операторів ринку (рис. 3.9).

Щоб показати щільність ринку в досліджуваному питанні, паралельно вівся моніторинг кількості операторів ветеринарного ринку, які користуються послугами лікарів ветеринарної практики. З малюнка видно, що в м. Києві на найвищу кількість операторів ринку (195) припадає 120 лікарів ветеринарної медицини (густота становить 1:1.63), у Рівненській області цей показник найнижчий і становить 1:3,04. У Запорізькій та Донецькій областях на кожного оператора припадає по 1 ветеринарному лікарю (1:1). Рівноцінні значення спостерігаються по Чернігівській (1:1,09), Дніпропетровській та Сумській (1:1,03 відповідно).

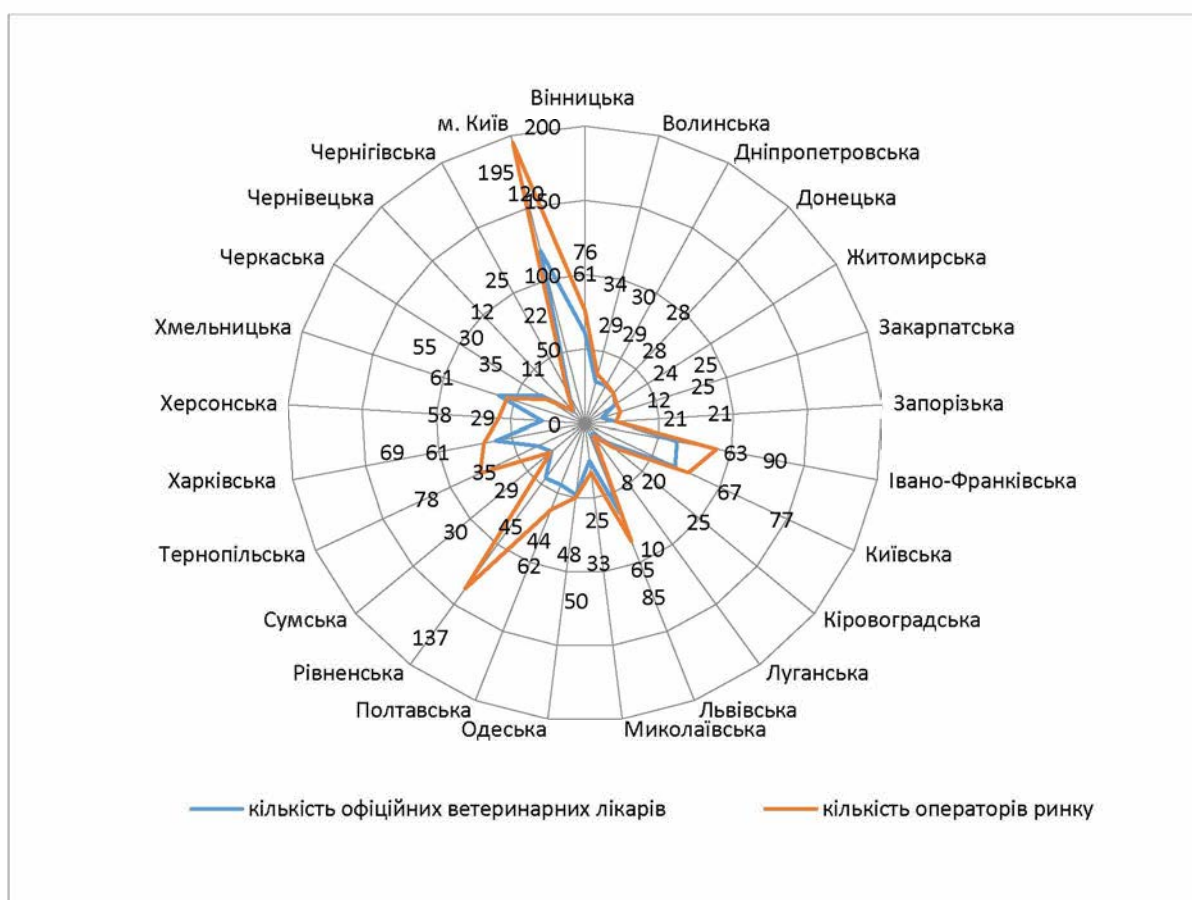


Рис. 3.9 Співвідношення за показником щільності кількості ветеринарних лікарів і кількості операторів ринку

Подальший аналіз засвідчив, що у відсотковому відношенні найбільша кількість лікарів ветеринарної практики зосереджена у м. Києві, Київській та Львівській областях (рис. 3.10).

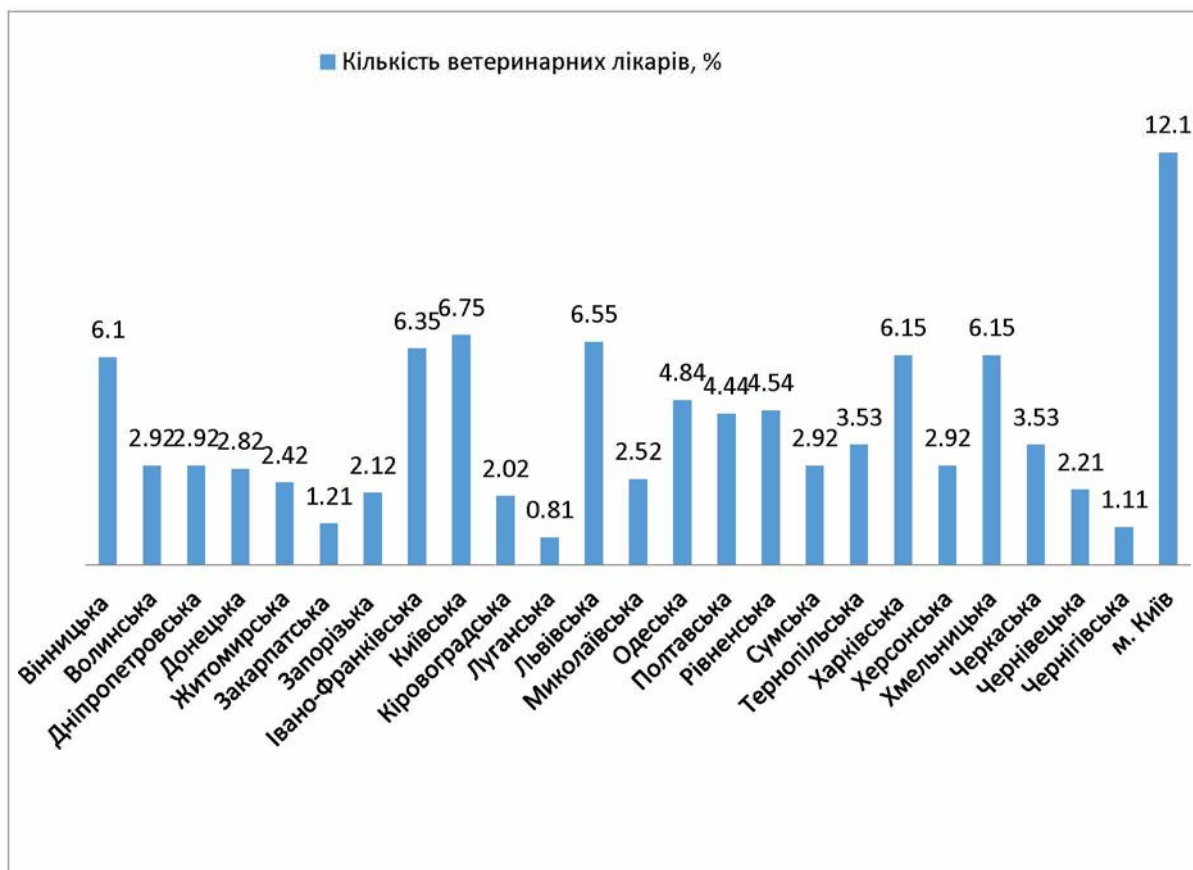


Рис. 3.10 Співвідношення ветеринарних лікарів (%) за областями на національному ринку

Провівши порівняльний аналіз із кількістю підприємств із виробництва м'яса птиці, копитних та інших видів м'яса (рис. 3.11), можна судити про гетерогенність і суб'єктивні чинники нерівномірності розподілу лікарів ветеринарної практики в областях України.

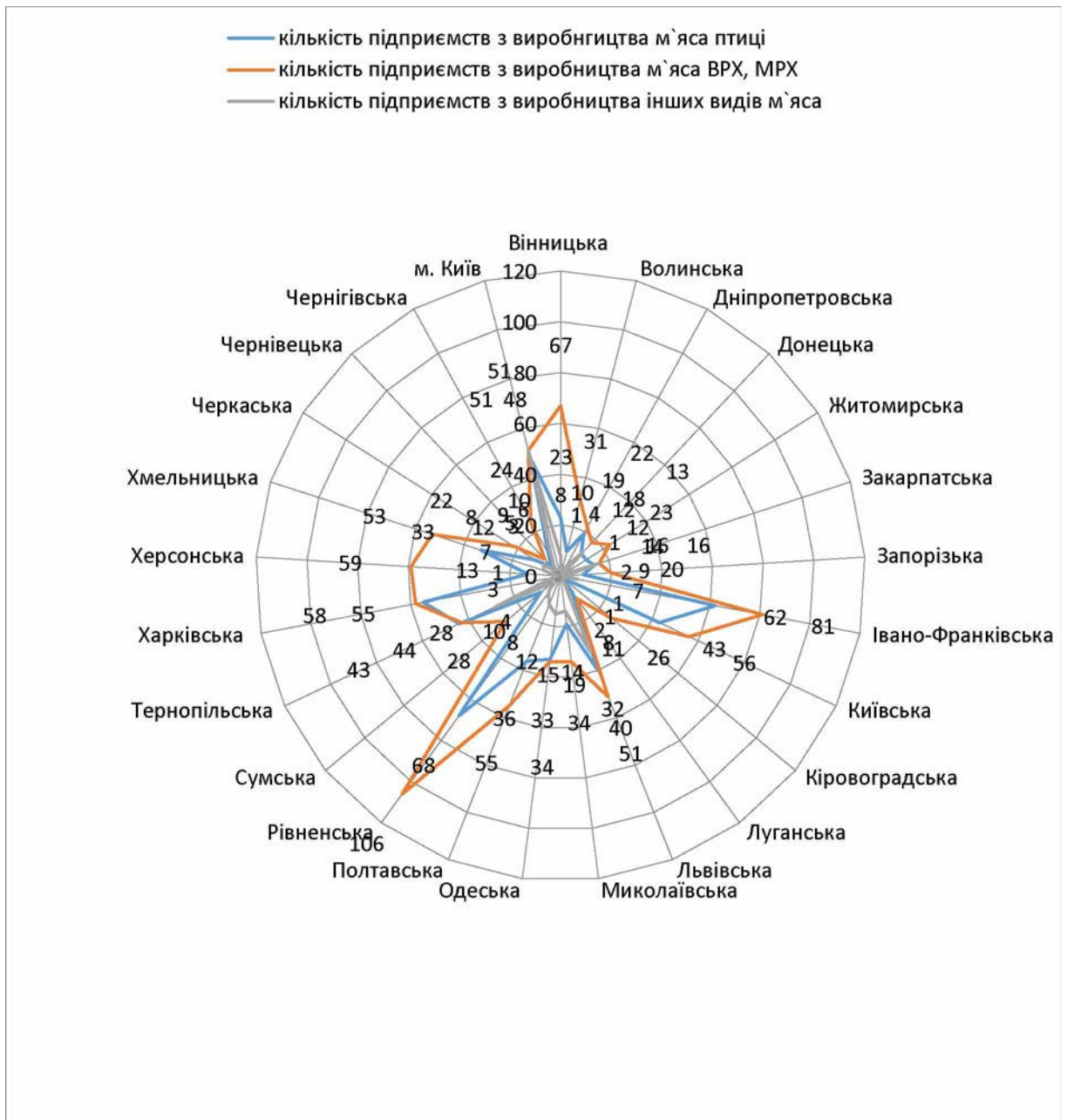


Рис. 3.11 Оператори з виробництва м'яса птиці, ВРХ, МРХ та інших видів м'яса

На основі досліджуваних індикаторів ветеринарного ринку України можна сказати, що всі вони працюють на основі чинного законодавства і є ліцензіатами – юридичними та фізичними особам [78].

3.3 Концептуальні підходи до моделі управління логістичними потоками ветеринарних препаратів при застосуванні комбінації аналізу ABC–XYZ

Для українських сільськогосподарських підприємств, що працюють у сфері ветеринарії, є характерною значна частка витрат, пов'язаних із закупівлею, зберіганням та використанням запасів ветеринарних лікарських засобів (ВЛЗ). Підприємства цього типу постійно потребують пошуку можливостей для зниження витрат як у абсолютному, так і у відносному вираженні, а також підвищення ефективності управління процесами логістичного ланцюга. Зарубіжні сільськогосподарські компанії дедалі частіше впроваджують логістичний підхід для покращення управління ключовими бізнес–процесами. Особливо помітно це відображається в управлінні запасами ветеринарних лікарських засобів (ВЛЗ), що спрямоване на їх оптимізацію. Оптимізація запасів ВЛЗ у контексті логістичного підходу має на меті забезпечення потреб виробництва шляхом максимальної задоволеності споживачів і одночасного мінімального рівня сукупних витрат. У процесі організації та вдосконалення логістичних процесів необхідно ретельно оцінити чинну систему управління запасами, виявити її сильні та слабкі сторони з огляду на специфіку діяльності сільськогосподарського підприємства. Для забезпечення відповідності системи управління запасами ВЛЗ особливостям їх використання в межах даного підприємства рекомендується провести комбінований ABC–XYZ–аналіз. Цей підхід дозволяє класифікувати категорії ВЛЗ на групи, що узгоджуються з оптимальними методами управління. Така класифікація враховує вид, вік, вагу та кількість тварин, а також специфіку застосування препаратів для профілактики й лікування, забезпечуючи ефективність управління запасами в різних умовах.

Під час впровадження методики ABC–XYZ–аналізу для управління логістичними процесами підприємств ветеринарного сектору слід враховувати

низку специфічних особливостей цієї галузі. Ігнорування цих чинників може суттєво позначитися на всіх бізнес–процесах організації, що може призвести до значних втрат як у поточному періоді, так і в довгостроковій перспективі. Ветеринарний сектор значною мірою залежить від таких факторів, як умови утримання тварин, наявність карантинних обмежень та спалахи епідемій, які безпосередньо впливають на ведення діяльності. Нестабільність цих умов обумовлює потребу в постійних інвестиціях в оборотні засоби, зокрема через втрати тварин, викликані хворобами чи відсутністю вчасних профілактичних заходів. Така ситуація впливає на стабільність надходження доходів, їх обсяг та негативно позначається на виробничих процесах у різних підрозділах ветеринарних господарств [79–82].

Розподіл запасів лікарських засобів за запропонованою класифікацією здійснюється на основі визначеного алгоритму. Цей процес включає кілька ключових етапів: вибір критеріїв для класифікації, аналіз даних щодо помісячних і річних обсягів, обчислення середньомісячних запасів, упорядкування запасів за їхньою вартістю у спадному порядку, визначення частки кожної групи в загальній структурі запасів, розрахунок кумулятивного обсягу та встановлення класифікаційних груп ВЛЗ.

Правило ABC передбачає поділ запасів на три основні категорії залежно від їхньої пріоритетності. Водночас, якщо ситуація цього вимагає, можна застосовувати більш детальну градацію для точнішого визначення груп (рис. 3.12).

У процесі проведення ABC–аналізу важливо враховувати як вартісний, так і фізичний обсяг продажів. Під вартісним обсягом розуміється добуток вартості одиниці продукції та кількості проданих лікарських засобів [83–85].

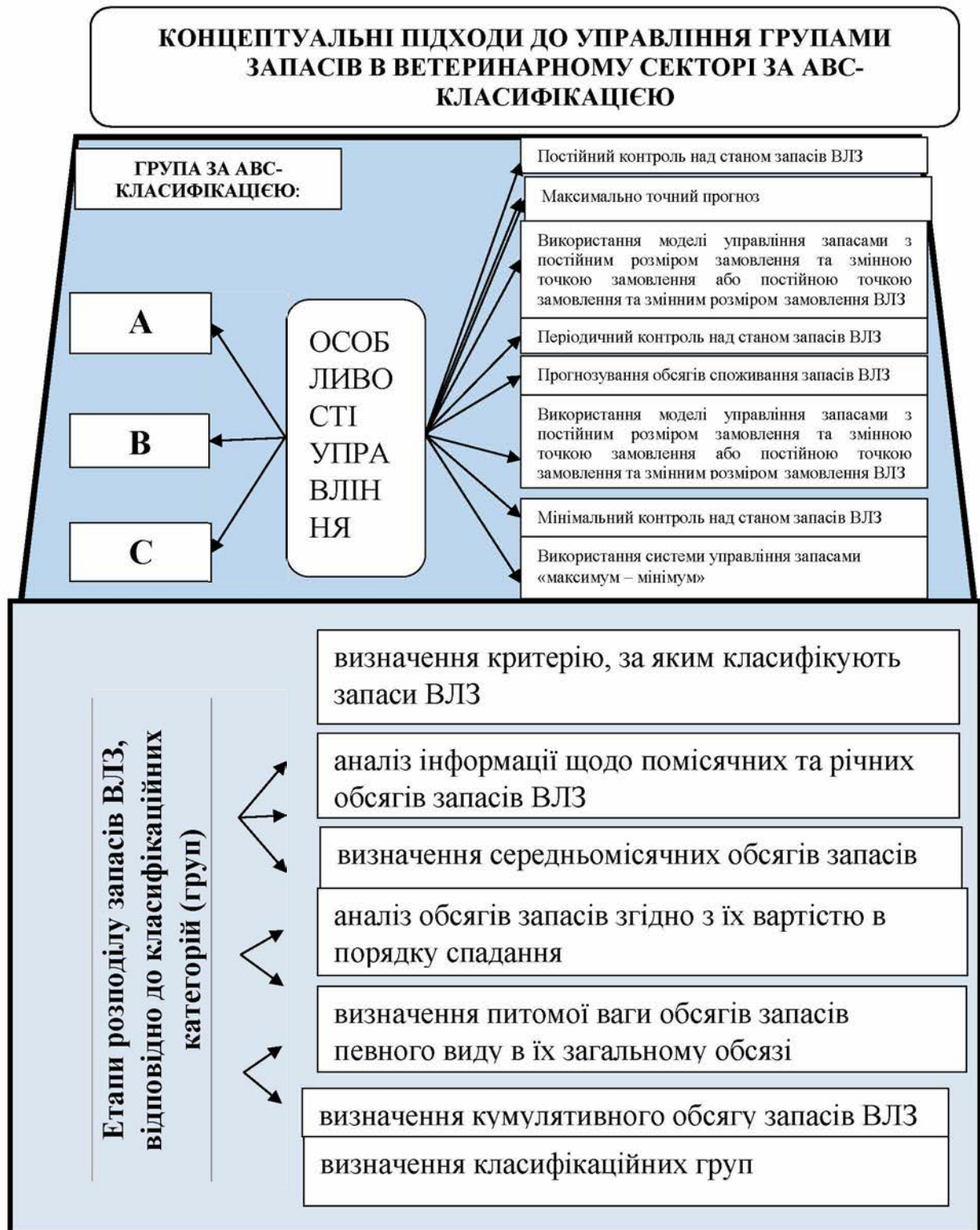


Рис. 3.12 Концептуальні підходи до управління групами запасів в ветеринарному секторі за АВС– класифікацією та етапи розподілу запасів ВЛЗ, відповідно до наведеної класифікації та визначеного алгоритму дій

[власна розробка]

Один із зазначених параметрів може бути недостатнім для точного віднесення продукції до певної категорії. У таких випадках можливе комбіноване використання параметрів, що дозволяє розподілити продуктові позиції між різними класифікаційними групами. Приклади таких поєднань наведені нижче (рис. 3.13).

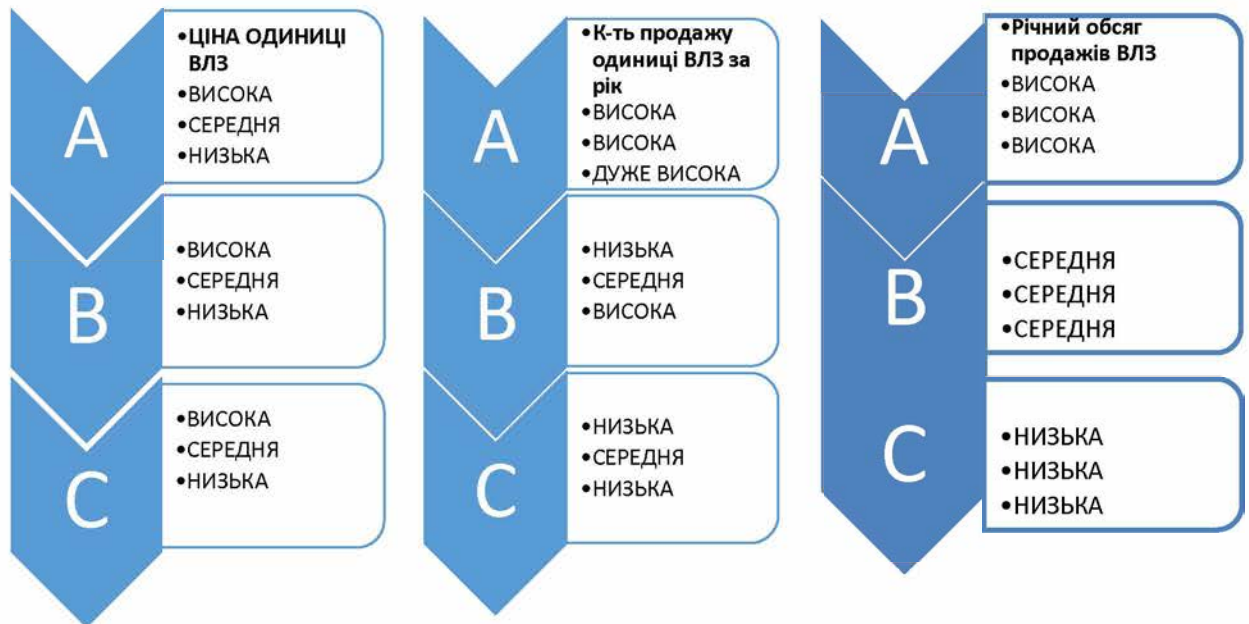


Рис. 3.13 Класифікаційні категорії, відповідно до способів віднесення до них ВЛЗ [власна розробка]

Один із зазначених параметрів може бути недостатнім для точного віднесення продукції до певної категорії. У таких випадках можливе комбіноване використання параметрів, що дозволяє розподілити продуктові позиції між різними класифікаційними групами. Приклади таких поєднань наведені нижче.

Проведення XYZ – аналізу здійснюється в кілька кроків. Першим кроком є розрахунок коефіцієнта варіації, який показує, наскільки сильно змінюється (коливається) досліджуваний показник. Далі здійснюють групування ВЛЗ у напрямі зростання коефіцієнта варіації. Після цього показники об'єкта дослідження розподіляються на категорії X, Y та Z відповідно. Використання ABC- та XYZ-аналізу дозволяє підвищити ефективність управління запасами,

оптимізувати їх рівень, знизити витрати та підвищити прибутковість бізнесу. [86]. Поєднання ABC-аналізу та XYZ-аналізу дозволяє класифікувати ветеринарні лікарські засоби (ВЛЗ) за дев'ятьма групами, враховуючи як їх вартість, так і стабільність попиту.

Метод ABC-аналізу спрямований на розподіл управлінських зусиль із запасами відповідно до важливості об'єктів. У свою чергу, XYZ-аналіз класифікує запаси залежно від особливостей їх споживання та точності прогнозування змін у потребі [86]. Поєднання цих двох методів дозволяє розділити запаси на дев'ять блоків, кожен із яких оцінюється на основі вартісних характеристик і потреби у відповідному виді лікарських засобів (рис. 3.14).



З огляду на можливість отримання комплексних результатів шляхом застосування двох методик, доцільним є комбінування ABC–аналізу та XYZ–аналізу. Такий підхід сприяє підвищенню ефективності управління логістичними потоками завдяки виявленню резервів для вдосконалення процесів складування та зберігання лікарських засобів (ВЛЗ) у контексті сільськогосподарського господарства.

Методика ABC–XYZ–аналізу є універсальною та зручною для практичного застосування в умовах сучасного управління. На основі отриманих результатів цього аналізу стає можливим розроблення інтегрованої стратегії управління запасами ВЛЗ для кожної окремої групи.

Результати проведеного аналізу впливають на потреби в запасах ВЛЗ, тому мають бути відображені у політиці управління запасами ВЛЗ. На рисунку 3.15 відображено об'єкти та області застосування вищенаведеного комплексу аналізів загалом та для ВЛЗ зокрема [87–90].

Таким чином, ABC–XYZ–аналіз дозволяє оптимізувати управління логістичними потоками шляхом ефективного контролю запасів лікарських засобів (ВЛЗ) різних груп, а також клієнтської бази сільськогосподарського підприємства. Застосування цього методу сприяє підвищенню загальної ефективності компанії, зберігаючи при цьому принципи асортиментної політики. Крім того, аналіз допомагає визначити ключові товарні позиції та виявити фактори, які впливають на обсяги запасів ВЛЗ [91, 92].

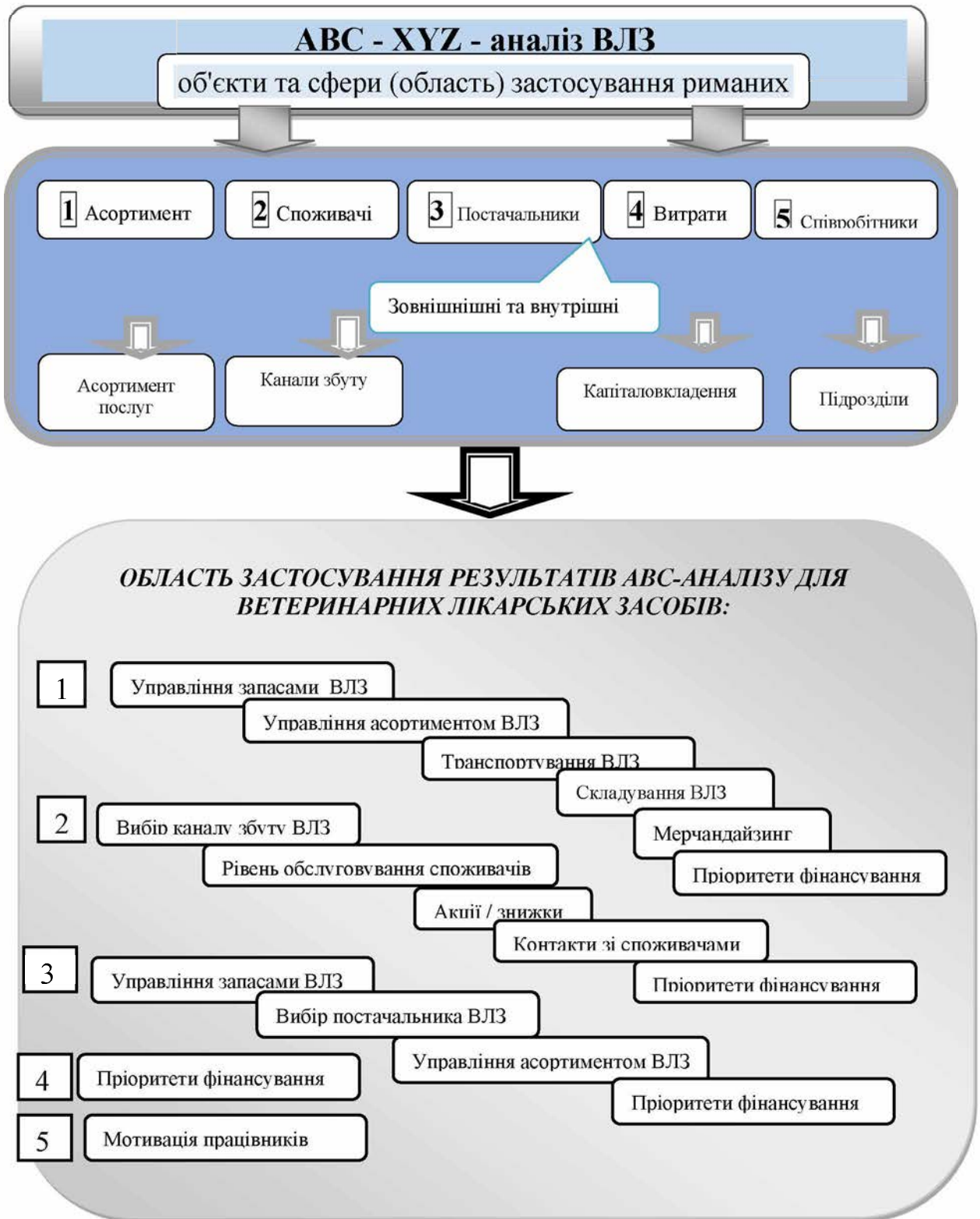


Рис. 3.15 Об'єкти та області застосування ABC – XYZ – аналізу для ВЛЗ
[власна розробка]

3.4 Фармакоекономічна ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів

Для підвищення резистентності організму корів надзвичайно важливим є забезпечення їх повноцінним харчуванням, належними умовами утримання та регулярними прогулянками. Особливо значущим фактором профілактики післяпологових ускладнень є достатня рухова активність тварин як під час вагітності, так і після отелення. Недостатній моціон або повна його відсутність у період тільності призводить до ослаблення нервово-м'язової системи, зниження тону мати та її скоротливої здатності. Це може спричинити складні пологи, затримання посліду та уповільнену інволюцію статевих органів.

Для запобігання цим ускладненням у післяпологовий період, поряд із правильним годуванням, необхідно забезпечити тваринам щоденні прогулянки, розпочинаючи їх із 2–3 дня після отелення і продовжуючи протягом усього стійлового періоду. Неправильним є переведення корів у пологове відділення за 10–15 днів до отелення без забезпечення рухової активності. Тільним коровам потрібен активний моціон до останнього дня вагітності, оскільки це сприяє легшим пологам, сприятливому перебігу післяпологового періоду та своєчасному відділенню посліду.

Після отелення, для запобігання ускладненням, можна застосовувати 7% розчин іхтіолу або надплевральну новокаїнову блокаду за методом В.В. Мосіна.

Своєчасна діагностика та лікування корів на ранніх етапах захворювання сприяють їх швидкому одужанню та повному відновленню і здатності до відтворення.

Для успішної боротьби з безпліддям та яловістю корів важливо ретельно відстежувати та аналізувати їх репродуктивний стан. Це означає, що на фермах необхідно вести систематичний облік усіх заходів, пов'язаних з репродуктивним здоров'ям тварин [93–96].

Сучасні методи лікування та профілактики ендометритів у корів не завжди є достатньо ефективними для повного оздоровлення стада. Тому, окрім лікування, важливо зосередитись на зміцненні імунітету тварин та забезпеченні належних санітарних умов у місцях їх утримання, особливо перед отеленням.

Для успішного розмноження корів та запобігання проблемам після пологів, важливо забезпечити їм належний догляд, вчасно лікувати хвороби та регулярно перевіряти їх репродуктивне здоров'я.

До цих комплексних заходів відноситься: догляд та годівля (збалансоване харчування, вітаміни, регулярний вигул (моціон); контроль отелень (забезпечення безпечних та гігієнічних умов під час пологів); спостереження за станом корів (щоденний огляд після пологів, перевірка виділень); вагінальне та ректальне дослідження (регулярні огляди ветеринаром для виявлення проблем); лікування та профілактика ускладнень (своєчасне лікування та заходи для запобігання хворобам); диспансеризація (огляд репродуктивних органів корів і нетелей двічі на рік).

Щоб господарства були більш прибутковими, важливо забезпечити тварин якісними кормами, покращити їх раціон та умови утримання. Для цього бажано зміцнювати кормову базу, тобто забезпечити достатню кількість якісних кормів для тварин. Це може включати вирощування власних кормів, закупівлю кормів у перевірених постачальників, використання кормових добавок.

При захворюванні корів ендометритами, гальмується зростання поголів'я та його продуктивність. У випадку, коли період подовжується і не відбувається своєчасного запліднення, це є економічно не вигідним. Тому мета наших досліджень: встановити найбільш часті причини захворювання корів ендометритами; знайти ефективну схему лікування.

У зв'язку із зазначеним постало завдання: вивчити ефективність схем лікування хворих та знайти ефективну схему профілактики.

Аналізуючи дані літератури та на підставаі власних досліджень можна відзначити, що субінволюція матки у корів завдає відчутних економічних втрат для тваринницьких господарств.

В основу розрахунків економічних збитків та ефективності проведених заходів лягли загальноприйняті методики.

В розрахунках бралося до уваги, що у схеми лікування було введено потенційний лікарський засіб – супозиторії з діючою речовиною піперидиній 2–((5– фуран– 2– іл)– 4– феніл– 1,2,4– триазол– 3– ілтіо)ацетатом.

1. Збиток від зниження продуктивності:

$$Z_1 = M_0 \times (B_3 - B_6) \times T \times C$$

M_0 – кількість хворих тварин

$(B_3 - B_6)$ – кількість продукції в день від хворих і здорових тварин на одну голову

T – середня тривалість хвороби (дні)

C – закупівельна ціна одного центнера молока (грн).

$$Z_{1.1} = 3 (0,116 - 0,056) \times 7 \times 550 = 693 \text{ грн}$$

$$Z_{1.2} = 3 (0,116 - 0,056) \times 11 \times 550 = 1089 \text{ грн}$$

$$Z_{1.3} = 3 (0,116 - 0,056) \times 2 \times 550 = 1188 \text{ грн}$$

2. Втрати через погіршення якості продукції

$$Z_2 = V_p \times (C_3 - C_p) \times T$$

V_p – кількість реалізованої продукції

C_3 – ціна на продукцію до хвороби

C_p – ціна реалізації

T – кількість днів хвороби (тривалість)

$$Z_{2.1} = 0,056 \times (550 - 300) \times 7 = 98 \text{ грн}$$

$$З_{2.2} = 0,056 \times (550 - 300) \times 11 = 154 \text{ грн}$$

$$З_{2.3} = 0,056 \times (550 - 300) \times 12 = 168 \text{ грн}$$

3. Загальний збиток:

$$З = З_1 + З_2$$

$$З_1 = 693 + 98 = 791 \text{ грн}$$

$$З_2 = 1089 + 154 = +1243 \text{ грн}$$

$$З_3 = 1188 + 168 = 1356 \text{ грн}$$

4. Ветеринарні витрати:

$$В_B = 71,09 \times 3 = 213,27 \text{ грн}$$

$$В_{B1} = 70,64 \times 3 = 211,92 \text{ грн}$$

$$В_{B2} = 106,28 \times 3 = 318,84 \text{ грн}$$

5. Економія витрат при лікуванні:

$$E_B = З_B - З_{BH}$$

$З_B$ – ветеринарні витрати на лікування контрольної групи

$З_{BH}$ – ветеринарні витрати на лікування новими схемами

$$E_{B1} = З_B - З_{B1} = 213,27 - 211,92 = 1,35 \text{ грн}$$

$$E_{B2} = З_B - З_{B2} = 213,27 - 318,84 = -105,57 \text{ грн}$$

6. Зниження шкоди за рахунок проведеного лікування

$$З_{ш1} = Y_3 - Y_1 = 1356 - 791 = 565 \text{ грн}$$

$$З_{ш2} = Y_3 - Y_2 = 1356 - 1242 = 114 \text{ грн}$$

7. Запобігання економічного збитку введенням нових схем лікування

$$З_{ез1} = З_{ш1} + E_{з1}$$

$$З_{ез1} = 565 + 1,35 = 566,35 \text{ грн}$$

$$Z_{\text{e}32} = Z_{\text{m}2} + E_{32}$$

$$Z_{\text{e}32} = 114 - 105,57 = 8,43 \text{ грн}$$

Аналіз розрахунків показав, що:

- Схема №3 є найефективнішою для профілактики післяпологових ускладнень у корів, але водночас і найдорожчою.
- Схема №2 та схема №1 мають приблизно однакову ефективність, при цьому вартість ветеринарних препаратів для схеми №2 не набагато вища, ніж для схеми №1.

За плануванням експерименту супозиторії з піперидиній 2– ((5– фуран– 2– іл)– 4– феніл– 1,2,4– триазол– 3– ілтію)ацетатом були введені в схему 1.

Отримані результати доводять, що застосування супозитриїв з діючою речовиною піперидиній 2– ((5– фуран– 2– іл)– 4– феніл– 1,2,4– триазол– 3– ілтію)ацетату є ефективним і фінансово доцільним.

ВИСНОВКИ

1. З'ясовано, що основними причинами виникнення ендометритів є: недоліки в технології утримання тварин у виробничих приміщеннях (недотримання параметрів мікроклімату), годування без урахування фізіологічних потреб, відсутність моціону та підготовки корів до отелу в сухостійний період, а також акушерсько–гінекологічні захворювання в післяпологовий період. Проведене в господарстві лікування малоефективне через несвоєчасне лікування через недокомплектації штату ветеринарних працівників, а також через брак препаратів та їх велику вартість, для закупівлі яких потрібні істотні економічні витрати.

2. Моніторинг ринку показав, що в м. Києві налічується найвища кількість операторів ринку (195), на 120 лікарів ветеринарної медицини припадає 120 (12,1% від загальної кількості в країні, щільність становить 1:1.63), у Рівненській області цей показник найнижчий і становить 1:3,04. У Запорізькій та

Донецькій областях на кожного оператора припадає по 1 ветеринарному лікарю (1:1). Рівноцінні значення спостерігаються по Чернігівській (1:1,09), Дніпропетровській та Сумській (1:1,03 відповідно). Порівняльний аналіз кількості підприємств із виробництва м'яса птиці, копитних та інших видів м'яса засвідчив гетерогенність і наявність суб'єктивних чинників нерівномірності розподілу лікарів в областях України. Загальна характеристика ринку дає позитивний прогноз щодо розвитку і потреби у ветеринарних препаратах для боротьби із захворюваннями та епідеміями, а також для проведення ефективних заходів профілактики захворюваності сільськогосподарських тварин і птиці.

3. Розроблено концептуальні підходи до моделі управління логістичними потоками ветеринарних препаратів при застосуванні комбінації аналізу ABC–XYZ, що дозволить підвищить загальну ефективність компанії, зберігаючи при цьому принципи асортиментної політики. Крім того, аналіз допомагає визначити ключові товарні позиції та виявити фактори, які впливають на обсяги запасів ВЛЗ.

4. Ветеринарні заходи при відтворенні стада включають в себе профілактику хвороб органів розмноження і своєчасне лікування хворих тварин, контроль за дотриманням ветеринарно – санітарних правил при штучному і природному заплідненні. При випробуванні різних способів лікування найдорожчою в господарстві виявилася третя схема, оскільки лікування ендометриту склало 9 днів, при цьому спостерігалось більш динамічний перебіг процесу. Схема 1, в яку були включені у якості основного лікарського засобу супозиторі з піперидиній 2– ((5– фуран– 2– іл)– 4– феніл– 1,2,4– триазол– 3– ілтію)ацетатом виявилася ефективною і економічною.

Результати теоретичних та експериментальних досліджень цього розділу наведено в 2 наукових статтях і 2 наукових тезах [73,78,91,97]:

1. Klosova K., Bushueva I. Modern condition and prospects for the development of the inner national veterinary market for veterinary drugs for the gynecological

diseases of animals. *Znanstvena misel journal The journal is registered and published in Slovenia*. 2019. № 32, Vol. 1. P. 14–19.

2. Клесова К. Г., Бушуева И. В. Лицензиаты украинского рынка ветеринарных препаратов и ветеринарной практики. *VESTNIK. Респу. науч. журн. Южно-Казахстанской гос. фарм. академии*. 2019. № 3 (87). С.104–109.
3. Klosova K., Bushueva I. Application of combination of ABC–XYZ analysis in the management of the logistic flows of veterinary medicines. *Magyar Tudományos Journal*. 2019. № 29. P. 30– 35.
4. Кльосова К. Г., Бушуева И. В., Економічна ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів корів. *Advances of science: Proceedings of articles the international scientific conference (Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 6 April 2018)*. Karlovy Vary: Skleněný Můstek; Kyiv: MCNIP, 2018. P. 137–142.

РОЗДІЛ 4

ХІМІКО–ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРИТІВ

Серед препаратів місцевої дії в урогінекологічній практиці найширше застосування отримали вагінальні супозиторії. У разі запальних захворювань статевих органів тварин (ЗСОТ) у великої та малої рогатої худоби використання лікарських засобів у формі вагінальних супозиторіїв має низку переваг. Цей спосіб введення забезпечує рівномірний розподіл активної речовини по слизовій оболонці, дозволяє створювати високу місцеву концентрацію препарату при мінімальній системній адсорбції, що значно знижує ризик побічних ефектів.

Вагінальні супозиторії вирізняються портативністю, точністю дозування та здатністю вивільняти активні речовини навіть за мінімальної кількості рідини, що робить їх зручними у використанні. Вони ефективно поєднують властивості місцевої та периферичної дії. Зважаючи на те, що в структурі ЗСОТ переважають запальні процеси змішаної етіології, перспективним є створення препаратів, які містять компоненти різноспрямованої дії: антибактеріальної, протигрибкової, протизапальної тощо.

У цьому контексті розробка нових комбінованих ветеринарних вагінальних супозиторіїв для лікування великої та малої рогатої худоби є актуальним і перспективним напрямом.

4.1 Вивчення впливу концентрації поверхнево–активних речовин на вивільнення субстанції піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтію)ацетат (умовна назва трифузол) з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв

Основним шляхом збільшення виробництва м'яса та молока в найближчі роки є інтенсифікація усіх галузей тваринництва. Провідну позицію у структурі цієї галузі займає скотарство м'ясо–молочного напрямку. Однак поширеність захворювань статеві сфери у тварин завдає значних економічних збитків через зниження продуктивності або виникнення безпліддя. Сьогодні активно ведеться пошук ветеринарних засобів, які могли б забезпечити ефективне лікування таких захворювань, зокрема у великої рогатої худоби, а також розширення арсеналу лікарських форм ветеринарних препаратів.

Ендометрит (метрит) є найпоширенішою формою післяпологових патологій у корів, який може набувати масового характеру і призводити до значних економічних втрат як на рівні господарств, так і в масштабах держави [98, 99]. Внутрішньоматкові супозиторії як лікарська форма рідко використовуються для лікування і профілактики акушерсько–гінекологічних захворювань у великої рогатої худоби через обмежений асортимент таких препаратів на українському ринку.

У зв'язку з цим виникає потреба вдосконалення внутрішньоматкових супозиторіїв шляхом впровадження ефективніших активних речовин та піноутворювачів у їх склад. Це дозволить підвищити ефективність препаратів, а відповідно, і якість лікування запальних захворювань статеві сфери у великої рогатої худоби.

Застосування піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтію)ацетату (трифузолу) як активної речовини [100] у складі супозиторіїв сприяє підвищенню терапевтичної ефективності, особливо в лікуванні катаральних ендометритів у корів, у порівнянні з іншими відомими засобами.

Використання цієї речовини допомагає покращити перебіг патологічного процесу.

Введення до складу супозиторіїв лаурилсульфату натрію дозволяє підвищити клінічну ефективність препарату завдяки утворенню піни під час його розплавлення. Це спричиняє збільшення об'єму препарату, що дозволяє рівномірно зайняти всю порожнину матки та забезпечити рівномірний розподіл активної речовини по всій її внутрішній поверхні.

Результати біофармацевтичних досліджень показали, що оптимальне вивільнення трифузолу з внутрішньоматкових супозиторіїв забезпечується комбінацією допоміжних речовин, зокрема основи–носія (суміші поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) та поверхнево–активних речовин (лаурилсульфату натрію) [98, 99].

Матриця планування і результати визначення концентрації трифузолу, що вивільнився із супозиторіїв із різним вмістом поверхнево–активних речовин (лаурилсульфату натрію) через 30 хвилин, представлені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Матриця планування й результати визначення вивільнення трифузолу (%) із внутрішньоматкових супозиторіїв

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

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації ПАР (натрій лаурилсульфату) на вивільнення трифузолу із супозиторних композицій ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$). Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення трифузолу за допомогою множинного рангового критерію Дункана [101].

У таблиці 4.2 подано дисперсійний аналіз одержаних результатів. При цьому встановлено, що по впливу концентрації натрій лаурилсульфату на інтенсивність вивільнення трифузолу із внутрішньоматкових супозиторіїв їх можна розташувати в такий ряд переваги:

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

Таблиця 4.2 – Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення трифузолу із внутрішньоматкових супозиторіїв залежно від концентрації ПАР (натрій лаурилсульфату)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ}}$	$F_{\text{табл}}$
1	2	3	4	5	6
Концентрація лаурилсульфату натрію в супозиторіях	4	117,47	29,37	65,27	3,5
Похибка	10	4,45	0,45	–	–
Загальна сума	14	121,92	–	–	–

Результати досліджень свідчать, що збільшення концентрації натрію лаурилсульфату у внутрішньоматкових супозиторіях із трифузолом вище 0,5% не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми [102].

Вищенаведені дані вказують на доцільність уведення до складу внутрішньоматкових супозиторіїв трифузолу 0,5% натрій лаурилсульфату, внаслідок чого ця концентрація ПАР відібрана для подальшого вивчення [103].

4.2 Вплив типу носія та ПАР на виділення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв

Однією з основних причин низької відтворної здатності корів є акушерсько–гінекологічні захворювання. За частотою проявів цих захворювань домінує ендометріальний комплекс: затримка плаценти, метрит, ендометрит і піометра. Ці захворювання призводять до зниження молочної продуктивності та відтворної здатності тварин.

Для лікування використовуються антибактеріальні препарати, так як їх розвиток обумовлено ураженням тканин матки і дією на неї мікроорганізмів. Однак це створює певну проблему з якістю продукції у зв'язку з переходом антибіотичних речовин у молоко. Не завжди фіксується поліпшення репродуктивної здатності хворих тварин, незважаючи на явне успішне лікування.

Серед захворювань ендометрію комплексу частіше реєструється ендометрит. Це захворювання розглядається як обмежене ураження ендометрію за відсутності систематичних ознак захворювання, але за наявності гнійних виділень (клінічний ендометрит) або наявності лейкоцитів у виділеннях матки чи шийки матки. Захворювання ендометріального комплексу частіше виникають у зимово–весняний період.

Збільшення виробництва молока також супроводжується збільшенням випадків захворювання [104]. Спостерігається зниження надоїв у хворих тварин вже в першу лактацію. Нерідко післяпологовий метрит реєстрували у телиць із низькою молочністю протягом останніх 5 місяців лактації [105]. Недостатнє і надлишкове годування, нестача мікроелементів (зокрема селену), затримка циклічної діяльності яєчників (> 37 днів) сприяють розвитку маткової інфекції та прогресуванню ендометриту.

У той же час при ранньому відновленні статевої циклічності (15–16 днів) матка може не елімінуватися від мікроорганізмів у фолікулярній фазі. У еструсі

залишаються мікроорганізми, секреція простагландинів пригнічується, жовте тіло стає персистенційним.

Тривала дія прогестерону може бути причиною розвитку типового гнійно–катарального ендометриту або піометри [106, 108]. Реально в період лактації ендометрит проявляється в 7,5–8,9% випадків [107]. Проте за результатами вагінально–ректального дослідження та виявлення гнійно–слизових піхвових виділень захворювання реєструють у 40–95% тварин [98, 100, 102]. Таку невідповідність у допустимій і реєстрованій частоті ендометриту можна пояснити тим, що для післяпологової матки характерний запальний процес, що проходить. Одужання тварин може відбуватися без лікування. У практиці для діагностики та основи початку лікування корів використовуються результати спостереження та вагінально–ректального дослідження [104–110].

Враховується також можливість субклінічного перебігу, який можна виявити лабораторними методами (цитологічне дослідження). Субклінічне запалення ендометрію виникає після завершення післяпологового періоду, зазвичай через 5–6 тижнів після отелення [111, 112]. Діагностувати захворювання не складно, але потрібні значні витрати часу і праці.

В останні роки надається перевага менш травматичним способам введення препаратів сільськогосподарським тваринам під час їх лікування.

Альтернативними шляхами введення ліків є трансмукозальний (інтраназальний, сублінгвальний, букальний, ректальний, внутрішньоматковий (вагінальний)) і трансдермальний [113].

При внутрішньоматковому введенні більша частина препарату всмоктується на стінках матки і потрапляє в системний кровотік, минаючи печінку, тобто лише невелика частина речовини піддається пресистемному метаболізму [114].

Наявність у складі супозиторія лаурилсульфату натрію дозволяє підвищити клінічну дію запропонованого препарату за рахунок того, що при плавленні препарат починає пінитися, рости в об'ємі і займає в такому вигляді

всю порожнину матки тварини, а отже, рівномірно розподіляє діючу речовину по всій внутрішній поверхні матки [115].

У зв'язку з цим очевидно, що створення м'якої внутрішньоматкової лікарської форми з трифузолом – супозиторіїв, яка зможе забезпечити швидкий початок фармакологічної дії, значно підвищить біодоступність препарату, знизить рівень побічних реакцій з боку його використання та розширення фармакотерапевтичного арсеналу вітчизняних ефективних ветеринарних препаратів.

Властивості, стабільність, біодоступність і фармакотерапевтична ефективність супозиторіїв значною мірою визначаються типом основи, характеристиками допоміжних речовин та особливостями застосованої технології виробництва. Розробка складу та технологічного процесу виготовлення супозиторіїв потребує науково обґрунтованого та індивідуального підходу до вибору цих факторів [116].

При цьому велике значення мають методи математичного планування, які дозволяють оптимізувати дослідницьку роботу [117].

Матриця плану експерименту та результати визначення концентрації трифузолу в діалізатах, які вимивалися з вагінальних супозиторіїв через 30 хвилин, наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Матриця дизайну та результати визначення концентрації трифузолу (%), що виділяється з композицій супозиторіїв (інтервал 30 хвилин)

Фактор А (база)	Фактор В (ПАР)				сума
	в1 емульгатор №1	в2 дистильовані моногліцериди	в3 лаурилсульфат натрію (SLS)	в4 без ПАР	
1	2	3	4	5	6
a1 сало	1) 43,1	2) 33,5	3) 36,8	4) 32,2	434,6
	43,1	35,2	36,4	30,8	
	41,2	35,1	36,4	30,8	
	127,4	103,8	109,6	93,8	
a2 масло какао	5) 29,2	6) 43,3	7) 49,5	8) 35,5	476,4
	29,2	44,9	51,2	33,9	
	29,7	44,9	51,2	33,9	
	88,1	133,1	151,9	103,3	
a3 фабрична жирова основа (FFB)	9) 46,4	10) 36,0	11) 38,6	12) 36,1	479,1
	44,9	36,0	40,2	38,6	
	44,9	38,6	40,2	38,6	
	136,2	110,6	119,0	113,3	
a4 поліетилен оксид (PEO)	13) 43,3	14) 35,5	15) 44,9	16) 48,1	519,9
	44,9	35,5	46,4	48,1	
	43,3	37,1	46,4	46,4	
	131,5	108,1	137,7	142,6	
сума	483,2	455,6	518,2	453,0	1910,0

Примітка

Позначення досліджуваних факторів: А – основи супозиторіїв: **a1** – жир; **a2** – масло какао; **a3** – фабрична жирова основа (суміш гідрогенізованого жиру, парафіну і масла какао у співвідношенні 60:10:30); **a4** – суміш поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1. В – ПАР **в1** – емульгатор №1; **в2** – дистильовані моногліцериди; **в3** – натрій лаурилсульфат; **в4** – без ПАР.

Трифузол розчиняли в розплавленому поліетиленоксиді при виготовленні супозиторіїв на поліетиленоксидній основі. У разі використання ліпофільних носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) вводили в композицію у вигляді суспензії, ретельно розтираючи лікарську речовину з частиною основи і потім додаючи отриману суміш до всієї розплавленої основи.

У табл. 4.4 наведено дисперсійний аналіз отриманих результатів. Виходячи з представлених даних, фактор А (тип основи) і фактор В (тип поверхнево-активної речовини) статистично значимо впливають на виділення трифузолу із супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). Крім того, вплив типу основного носія є більш суттєвим, ніж тип поверхнево-активної речовини. Взаємодія між цими фармацевтичними факторами також є статистично значущою.

Таблиця 4.4 – Дисперсійний аналіз отриманих результатів

Джерело мінливості	Сума квадратів SS	Кількість ступенів свободи f	Середня квадратна МС	F експ.	F вкладка.
1	2	3	4	5	6
Фактор А	303,5	3	101,17	108,78	2,9
Фактор В	230,74	3	76,91	82,7	2,9
АВ– взаємодія	1161,05	9	129,01	138,72	2,23
Помилка	29,87	32	0,93	–	
Загальна сума	77727,24	47	–	–	

Перевірка відмінностей у середніх результатах значимих факторів за допомогою множинного рангового тесту Дункана [117] дозволила побудувати такі ряди переваг:

За фактором А (тип несучої основи супозиторіїв)

а4 РЕО основа > а3 FFB > а2 какао масло > а1 жир;

За фактором В (тип ПАР):

в3 SLS > емульгатор №1 > в2 дистильовані моногліцериди > в4 без ПАР.

Таким чином, найбільш швидке виділення трифузолу з вагінальних супозиторіїв забезпечує поліетиленоксидна основа в композиції з натрій лаурилсульфатом [118].

4.3 Спектрофотометричне визначення субстанції трифузолу у ветеринарному супозиторії

Ендометрити різної етіології є найпоширенішою формою постнатальної патології у корів, яка може приймати масовий характер і завдавати значних економічних збитків як економіці, так і державі в цілому. На фоні інтенсифікації всіх галузей тваринництва хвороби тварин з ураженням статеві сфери спонукали до пошуку, створення та вдосконалення існуючих лікарських засобів.

Застосування субстанції піперидинію 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, як діючої речовини у складі внутрішньоматкових шипучих свічок, забезпечує достатньо високу терапевтичну ефективність при лікуванні, зокрема, гнійного післяпологового ендометриту великої рогатої худоби. Його застосування дозволяє покращити перебіг патологічного процесу та окремі показники крові [104, 119].

Розробка нових точних і чутливих методів кількісного визначення трифузол-нео в нових лікарських формах є актуальною на етапі забезпечення належного контролю якості лікарських засобів, з точки зору безпечної, раціональної та ефективної терапії. Будь-яка аналітична методика (включаючи методику контролю якості конкретного лікарського засобу), яка може бути запропонована для включення в нормативний документ або за допомогою якої будуть виконуватися офіційні завдання (наприклад, офіційний висновок про якість об'єкта), повинна бути валідований [120–122]. Тільки конкретний метод для конкретної лікарської форми може бути валідований.

Спосіб кількісного визначення трифузолу у ветеринарних шипучих свічках для внутрішньоматкового застосування. 1 супозиторій (табл. 4.5) поміщали в склянку на 50,00 мл, доливали 25,00 мл дистильованої води і нагрівали в ультразвуковій ванні до повного розплавлення супозиторія, потім охолоджували і декантували в мірну колбу на 100,00 мл. Цю операцію повторювали двічі. Вміст колби розбавляли водою до мітки і ретельно перемішували. 5,00 мл отриманого

розчину переносили в мірну колбу місткістю 100,00 мл і доводили водою очищеною до мітки. Оптичну щільність вимірювали на фоні розчинника при довжині хвилі 278 нм. Одночасно визначали 1,00 мл 0,05 % розчину порівняння трифузолу. Розрахунок вмісту діючої речовини проводили згідно загальної формули.

Таблиця 4.5 – Склад допоміжних речовин у внутрішньоматкових супозиторіях з трифузолом

Допоміжні речовини	Кількість, г
1	2
Лаурилсульфат натрію	0,025
Суміш поліетиленоксиду 1500 і 400 – 1:9	До 10

Прогноз повної методологічної невизначеності. Щоб переконатися, що методика буде відтворена в інших лабораторіях, недостатньо було лише результатів валідації в одній лабораторії, рівень оснащення якої може бути значно вищим за дозволений Державною Фармакопесю України (ДФУ). Спеціально для цього створено розрахунки прогнозу повної методологічної невизначеності згідно з вимогами ДФУ. Загальна невизначеність методики аналізу ґрунтувалася не лише на реальній загальній невизначеності підготовки зразка, але й на максимальній невизначеності для конкретного типу обладнання [124, 125]. Згідно з вимогами ДФУ розрахунки невизначеності проводили до гранично допустимих похибок для вимірювальних чашок, ваг і спектрофотометра як кінцевої аналітичної операції в аналізі ($A_{FAO} = 0,70\%$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Розрахунок невизначеності пробопідготовки для кількісного визначення вмісту трифузолу у внутрішньоматковому супозиторії

Операція пробопідготовки	Параметр формули	Невизначеність, %
1	2	3
Тестовий розчин		
Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 100 мл	100	0,12
Відбір аліквот розведення піпеткою в 5 мл	5	0,69
Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 100 мл	100	0,12
Відбір аліквот розведення піпеткою в 1 мл	1	0,74
Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25 мл	25	0,23
Еталонний розчин		
Взяття зваженої кількості стандартної зразкової	0	0,2 мг / 50 мгA00 %
Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 100 мл	100	0,12
Відбір аліквот розведення піпеткою в 1 мл	1	0,74
Доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25 мл	25	0,23
$ASP = \sqrt{(0,40^2 + 0,12^2 + 0,74^2 + 0,23^2 + 0,12^2 + 0,69^2 + 0,12^2 + 0,74^2 + 0,23^2)} = 1,37 \%$		

Як видно з рис. 4.1, найбільшу невизначеність у пробопідготовку вносять операції 6 – відбір стандартної проби трифузолу, а також 2, 4 і 8 – відбір аліквот піпетками 1,00 і 5,00 мл. Такий розподіл невизначеності при підготовці проб є досить типовим для кількісного визначення лікарських засобів.

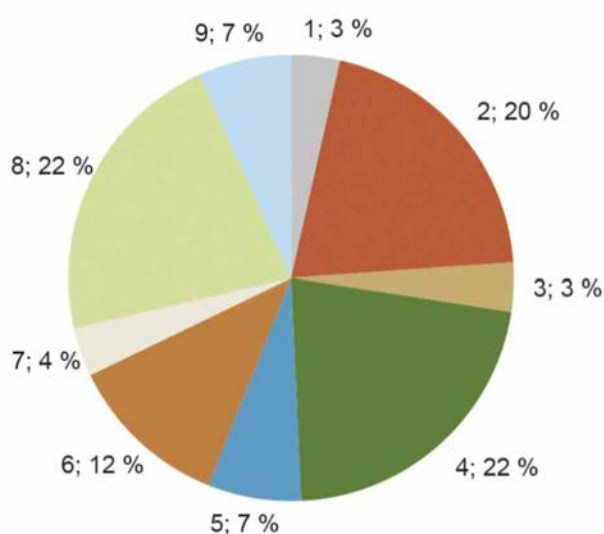


Рисунок 4.1 – Розподіл невизначеності пробопідготовки по операції для кількісного визначення трифузолу у внутрішньоматкових супозиторіях

Таким чином, прогнозована сумарна похибка результатів аналізу ($\Delta A_s = 1,53\%$) не перевищує критичного значення ($_{\max}\Delta A_s = 3,20$), тобто методика буде відтворюваною та коректною і в інших лабораторіях.

Специфіку методики встановлювали шляхом визначення впливу допоміжних речовин (табл. 4.6), що входять до складу досліджуваної лікарської форми, на результати кількісного визначення трифузолу.

Таблиця 4.7 – Склад допоміжних речовин у внутрішньоматкових супозиторіях з трифузолом

Допоміжні речовини	Кількість, г
Натрію лаурилсульфат	0,025
Суміш ПЕО 1500 і 400 – 1:9	До 10

Для цього використовували розчин плацебо (A_{blank}) поглинання в очищеній воді вимірювали в концентраціях відповідного пропису [89], роблячи 3 вимірювання з кюветною екстракцією. Одночасно вимірювали оптичну густину розчину порівняння (A_{st}). Виявлено: $A_{\text{blank}} = 0,0031$; $A_{\text{st}} = 0,9542$.

Внесок плацебо в загальну абсорбцію склав $\delta_{\text{exc}} = 100 \cdot 0,0031 / 0,9542 = 0,32\%$ і був незначним, оскільки існує співвідношення: $\delta_{\text{exc}} 0,033 B = 0,32 \leq 0,33$, отже, метод має достатню специфічність [125, 126].

Лінійність

Лінійність для супозиторіїв визначали в межах 73–127% від номінальної концентрації трифузолу. Для цього готували розчин супозиторію у воді очищеній за методикою кількісного визначення трифузолу у ветеринарних шипучих супозиторіях для внутрішньоматкового застосування, згодом його використовували для отримання дев'яти розведень. Виміряли поглинання отриманих розчинів при 278 нм і побудували графік залежності оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини в зразку (рис. 4.2, табл. 4.8).

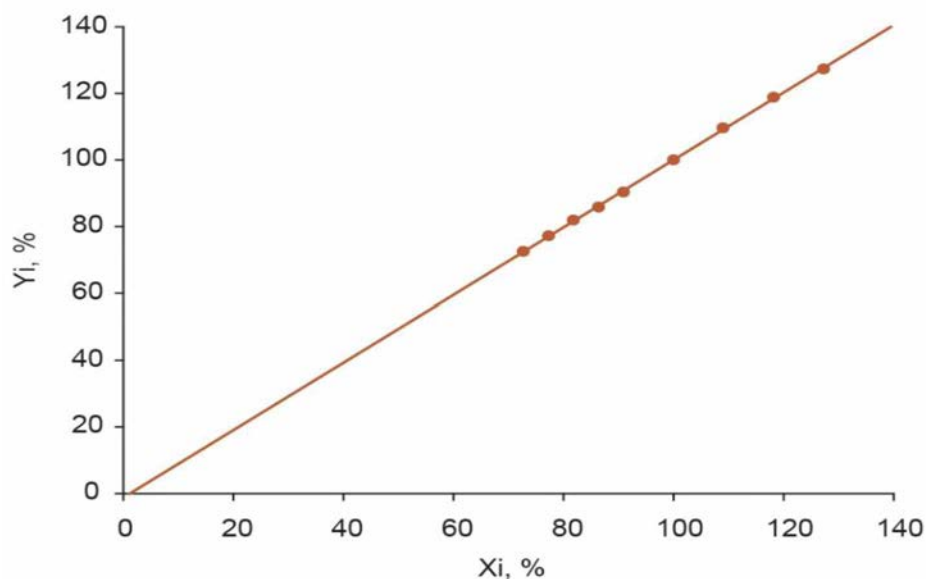


Рисунок 4.2 – Діаграма лінійної залежності абсорбції від концентрації трифузолу в супозиторії

Таблиця 4.8 – Основні характеристики лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії (для допусків 90,0–110,0 %, число точок 9)	Висновок
$b \pm (s_b)$	$1,0122 \pm (0,0073)$	–	–
$a \pm (s_a)$	$-1,1938 \pm (0,7116)$	$ a \leq \Delta a = t(95\%; 7) \cdot S_a = 1,348$	відповідає
$S_{X,0}$	0,3859	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%; 7) = 1,690$	відповідає
r	0,9998	$\geq 0,9555$	відповідає

Так, розраховані числові показники свідчать про виконання всіх вимог ДФУ щодо параметрів лінійної залежності та підтверджено лінійність методики в обраному діапазоні концентрацій [120–122].

Прецизійність

Для встановлення точності методики проводили дев'ять паралельних визначень (три зважені кількості досліджуваної форми препарату, три повтори). Одночасно вимірювали поглинання розчину порівняння. Вміст трифузолу в грамах у лікарській формі розраховували за стандартною формулою.

Відповідно до вимог ДФУ односторонній довірчий інтервал (Δ , %) не повинен перевищувати гранично допустимої похибки аналізу (ΔA_s , %). За даними ДФУ, відхилення вмісту діючої речовини від заявленої кількості в песарії (вагінальних супозиторіях) становило 90,0–110,0 % [121].

Таким чином, максимально допустима невизначеність аналізу (ΔA_s , %) склала 3,20 %. За результатами розраховували метрологічні характеристики: середнє значення $Z\%$, відносне стандартне відхилення (S_z , %), відносний довірчий інтервал (ΔA_s , %) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Визначення збіжності результатів кількісного визначення внутрішньоматкових супозиторіїв з трифузолом

$Z\%$	$S_z, \%$	$\Delta, \%$	$\Delta A_s, \%$
1	2	3	4
109,4	0,464	0,863	3,20

Запропонована методологія була точною на рівні конвергенції, оскільки односторонній довірчий інтервал Δ , % не перевищував максимально допустиму невизначеність аналізу (ΔA_s , %).

Правильність

Для встановлення правильності методу застосовували метод стандартного додавання, при якому до трьох однакових проб лікарської форми додавали різні кількості стандартного робочого розчину трифузолу та тричі аналізували.

Відповідно до ДФУ результати визначень є правильними, якщо вони не обтяжені значною систематичною похибкою (d_{tot}), тобто справжнє значення величини, що визначається, знаходиться у визначеному довірчому інтервалі ($A\%$). Таким чином, запропонований метод є коректним, оскільки, як видно з табл. 4.10, відхилення Z від 100 % не перевищують їх довірчий інтервал [124].

Таблиця 4.10 – Визначення правильності результатів кількісного визначення трифузол у внутрішньоматкових супозиторіях методом стандартного додавання

Індекс	Критерій (для допусків 90–110 %)	Значення і висновок
1	2	3
Середнє, Z %	—	99,88
Відносне стандартне відхилення, S_Z , %	$\leq 1,69$	0,519 <i>Відповідає</i>
Відносний довірчий інтервал Δ , % = $t(95\%, 8) \cdot S_Z$ %	$\leq 3,20$	0,965 <i>Відповідає</i>
Систематична похибка $\delta_{tot} = Z - 100 $	—	0,120
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta_{tot} \leq \Delta \% / 3$	$\leq 0,322$	<i>Відповідає</i>

Робасність

Надійність методів кількісного визначення досліджували стійкість розчинів у часі. Досліджуваний розчин і розчин порівняння стабільні не менше 60 хв (рис. 4.3).

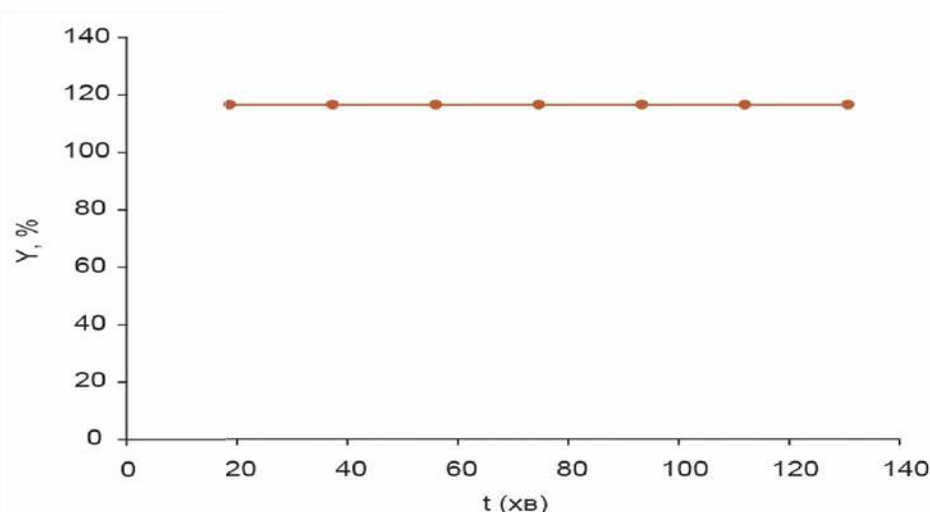


Рисунок 4.3 – Стійкість аналізованого розчину в часі

Розроблено новий чутливий, економічний та експрес-спектрофотометричний метод кількісного визначення піперидині 2-((5-фуран-

2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в його лікарській формі – ветеринарному внутрішньоматковому шипучому супозиторію за власним поглинанням. Запропоновану методику валідовано та доведено її відповідність вимогам Державної фармакопеї України за основними валідаційними характеристиками: лінійністю, конвергенцією, коректністю та робастністю [127].

4.4 Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з трифузолом

Для створення технології виробництва нового лікарського засобу проведено ретельний аналіз наукової та практичної інформації, використовуючи бібліометричний метод. Було проведено аналіз публікацій в науково–практичних виданнях, огляд наукової літератури, специфікацій обладнання, вимог ГНД 09–001–98, ДФУ та керівних Настанов МОЗУ [128].

До складу виготовлених вагінальних супозиторіїв входить піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, натрій лаурилсульфат, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, проксанол-268 та твін-80.

Робоча рецептура вагінальних супозиторіїв з трифузолом представлена у таблиці 2.1 (розділ 2, підрозділ 2.3).

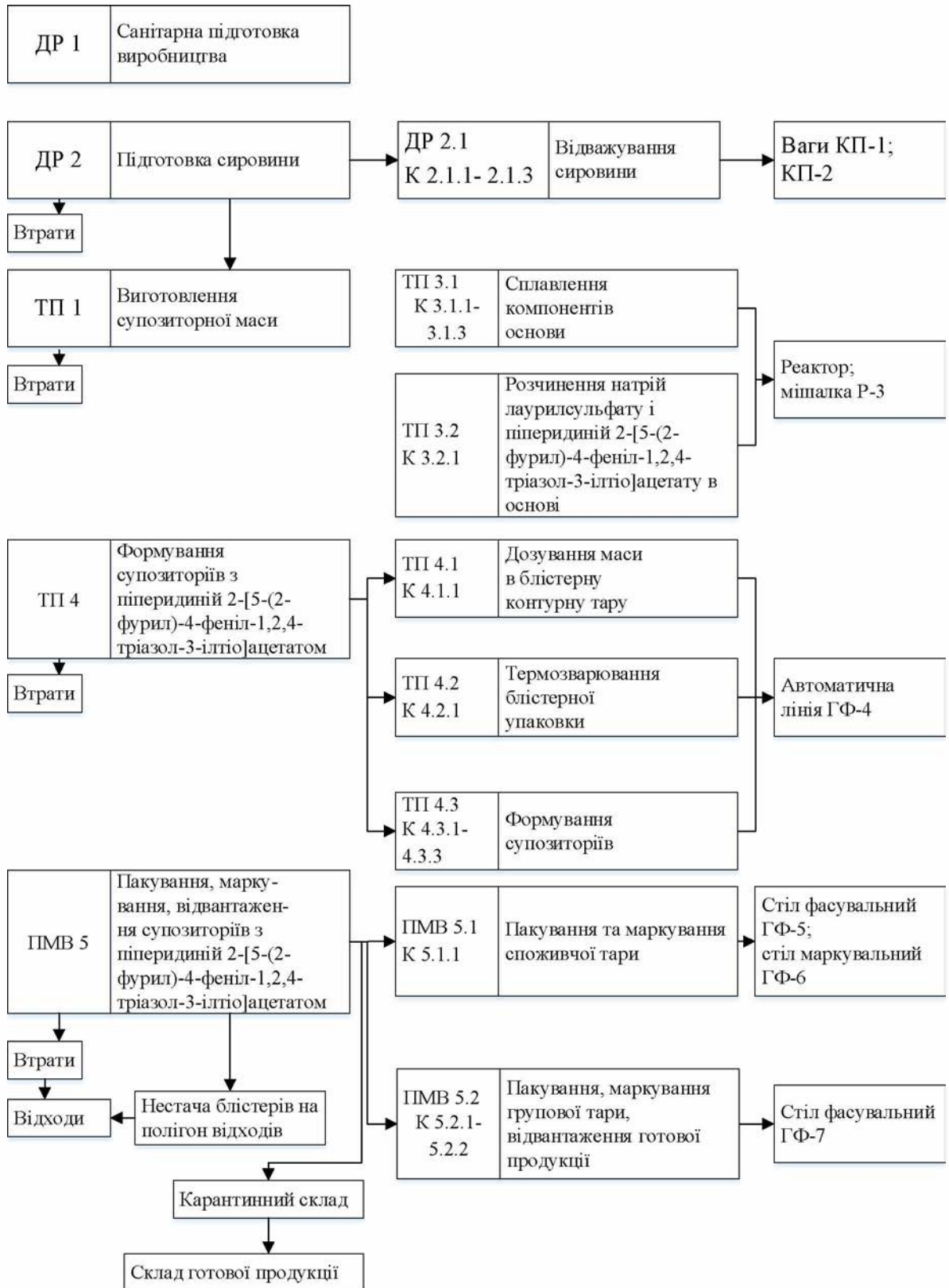


Рисунок 4.4 – Блок–схема технологічного процесу виготовлення шипучих супозиторіїв вагінальних з трифузолом

Технологічний процес промислового виробництва вагінальних супозиторіїв з трифузолом - це складний багатоетапний процес, поділений на певні стадії [129, 130].

ДР 1 Підготовка виробництва.

Санітарна підготовка виробничих потужностей підприємства здійснюється відповідно до технічного регламенту.

ДР 2 Підготовка сировини.

Фармацевтичне підприємство приймає сировину та матеріали для упаковки лише за умови, що вони відповідають суворим стандартам якості, правильно упаковані та мають відповідні сертифікати. Ретельно перевіряються всі інгредієнти та упаковку, щоб переконатися що вони якісні, безпечні та відповідають всім правилам. Стадія допоміжних робіт складається з однієї операції.

ДР 2.1 Відважування сировини.

На вагах КП-1 в індивідуальні проміжні ємності послідовно промарковані відважують рецептурні кількості піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, натрій лаурилсульфату і твіну-80 (К 2.1.1, К 2.1.2.). На вагах КП-2 відважують в індивідуальну проміжну ємність пропіленгліколь або поліетиленоксид-400, проксанол-268 (К 2.1.3). Ємності з відваженою сировиною маркують, закривають кришками і вручну або за допомогою візків переміщують на ділянку виготовлення супозиторної маси.

ТП 3 Приготування супозиторної маси

Стадія приготування супозиторної маси складається з двох операцій.

ТП 3.1 Сплавлення компонентів основи

В реактор Р-3, забезпечений паровою сорочкою і якірною мішалкою, з проміжних ємностей послідовно вносять відважені кількості пропіленгліколю, поліетиленоксиду-400, проксанолу-268 і твіну-80, включають обігрів і розплавляють їх за температури 60-65°C (К 3.1.1) при постійному перемішуванні

до утворення розчину з однорідною консистенцією (К 3.1.2). Потім температуру отриманої основи знижують до 40–45°C (К 3.1.3).

ТП 3.2 Розчинення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і натрій лаурилсульфату в основі

В реактор-змішувач Р-3 частинами при постійному перемішуванні вносять з проміжної ємності відважену кількість піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і натрій лаурилсульфату. Перемішування продовжують до розчинення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в основі (К 3.2.1). Після цього отриману супозиторну масу передають на стадію формувань супозиторіїв.

ТП 4 Формування супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і натрій лаурилсульфату

Стадія формувань супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і натрій лаурилсульфату складається з трьох операцій.

ТП 4.1 Дозування маси в блістерну контурну тару

Готову супозиторну масу дозують в контурні чарункові упаковки з плівки полівінілхлоридної за допомогою дозуючого пристрою автоматичної лінії виробництва супозиторіїв типу «Servac» або іншої конструкції ГФ-4. При невідповідності фактичної маси вмісту комірок вимогам НД проводять регулювання дозуючого пристрою (К 4.1.1).

ТП 4.2 Термозварювання блістерної упаковки

Після заповнення супозиторною масою верхньої частини чарункових упаковок з плівки полівінілхлоридної герметизують термозваркою на автоматичній лінії виробництва супозиторіїв ГФ-4 (К 4.2.1).

ТП 4.3 Формування супозиторіїв

Після герметизації чарункових упаковок з плівки полівінілхлоридної їх переміщують в зону охолодження автоматичної лінії виробництва супозиторіїв ГФ-4 (К 4.3.1). Потім стрічка з контурними упаковками нарізується на окремі

сегменти, що містять по 5–10 шт. (К 4.3.2), які передаються на стадію упаковки, маркування та відвантаження готової продукції. Після завершення процесу хімік відділу контролю якості (ВКЯ) відбирає зразок напівфабрикату для контролю його зовнішнього вигляду та кількісного вмісту в ньому піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетату (К 4.3.3).

ПМВ 5 Пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетату і натрій лаурилсульфату

Стадія упаковки, маркування та відвантаження готової продукції складається з двох операцій.

ПМВ 5.1 Пакування та маркування споживчої тари

Виробництво супозиторіїв з трифузолом починається лише після того, як відділ контролю якості (ВКЯ) підтвердить, що зовнішній вигляд та вміст активної речовини в них відповідають стандартам. Після нарізки контурних упаковок з супозиторіями, їх вручну укладають у картонні пачки на пакувальному столі ГФ-5. Разом із супозиторіями в картонну пачку вкладають інструкцію із застосування, після чого пачки передають на стіл для маркування ГФ-6, де на них наклеюють етикетки. В процесі операції контролюють кількість блістерів в пачках і текст маркування на них (К 5.1.1).

ПМВ 5.2 Пакування, маркування групової тари, відвантаження готової продукції

Після маркування картонні пачки з супозиторіями упаковують у більші коробки, а потім ці коробки поміщають у ящики (транспортну тару) разом з пакувальним листом (пакувальний стіл ГФ–7). Етикетка та коробка з супозиторіями містять важливу інформацію для ідентифікації препарату та його правильного використання, а саме:

- Виробник: назва та адреса фармацевтичного підприємства, яке виготовило препарат.
- Назва препарату: вказується латинською та українською мовами.

- Номер серії: унікальний номер, який присвоюється кожній партії препарату. Це дозволяє ідентифікувати препарат у разі виникнення проблем з якістю.
- Умови зберігання: вказуються оптимальні умови зберігання препарату (температура, вологість, світло тощо).
- Термін придатності: дата, до якої препарат можна використовувати.
- Реєстраційний номер: номер, який підтверджує, що препарат зареєстрований в Україні та дозволений до використання. У процесі операції контролер перевіряє якість групової упаковки і текст маркування на етикетці групової упаковки (К 5.2.1).

Після завершення пакування супозиторіїв, спеціаліст відділу контролю якості (ВКЯ) відбирає зразки готової продукції для проведення аналізу. Це робиться для того, щоб переконатися, що супозиторії відповідають всім стандартам якості та безпеки. Запаковані коробки по серіях за допомогою візків вантажних ТР–8 відвозять на карантинний склад. Коли відділ контролю якості (ВКЯ) підтверджує, що супозиторії відповідають всім стандартам, їх перевозять на склад готової продукції за допомогою спеціальних візків. Після завершення всіх етапів виробництва супозиторіїв, проводиться ретельне очищення та дезінфекція обладнання, тари та приміщень.

Усі важливі дані про виробництво кожної партії супозиторіїв ретельно записуються у спеціальному документі - протоколі виготовлення серії. Після того, як відділ контролю якості (ВКЯ) підтвердить якість готових супозиторіїв, формується пакет документів - досьє на серію препарату. Це досьє містить всю важливу інформацію про виробництво цієї конкретної партії ліків. Запропонована технологія виробництва вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і натрій лаурилсульфату забезпечує високу якість та ефективність препарату [131].

4.5 Фармакокінетичні дослідження трифузолу у вагінальних супозиторіях

Вивчення кінетики всмоктування трифузолу у супозиторіях проводили в умовах терапевтичної клініки кафедри внутрішніх незаразних хвороб ЗВО «Полтавська державна аграрна академія» (ПДАА) на коровах з клінічними ознаками ендометриту, який був обумовлений різними етіологічними факторами (на підставі двустороннього договору про співробітництво між ПДАА і ЗДМУ на 2018-2020 рр.).

Дослідження впливу різних факторів на те, як швидко та ефективно всмоктується трифузол в організмі корів, проводилося на тваринах з середньою вагою 850 кг. В досліді використовували шипучі вагінальні супозиторії. Ліки вводили коровам один раз на день. Дозування становило 0,1 г або 0,5 г речовини на кожний кілограм ваги тварини. Експерименти з вивчення кінетики всмоктування трифузолу проводилися на п'яти коровах з використанням «перехресного» методу. Для того, щоб дослідити, як трифузол всмоктується в організм корів, робили забір крові для аналізу в різні моменти часу – 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 і 180 хвилин.

Розуміння залежності між дозою та концентрацією трифузолу в крові допомагає визначити оптимальне дозування для лікування корів [132, 133].

При введенні супозиторіїв з трифузолом вагінально, найвищий рівень цього препарату в крові корів спостерігається через годину. Після введення супозиторіїв з трифузолом, терапевтична концентрація цієї речовини в крові корів зберігається протягом 2-2,5 годин. Зміна дози трифузолу не впливає суттєво на те, як він всмоктується та розподіляється в організмі тварини. Пропорційно зменшенню дози знижується лише рівень його концентрації в крові. Трифузол повністю виводиться з організму корови протягом 24 годин після одноразового введення, незалежно від способу введення та дози.

В таблиці 4.11 наведено результати порівняння двох досліджень лікарської форми з діючою речовиною - трифузолом:

- дослідження всмоктування в організмі (in vivo): як трифузол всмоктується в кров корів після введення супозиторіїв.
- дослідження вивільнення з супозиторіїв (in vitro): як трифузол вивільняється з супозиторіїв в лабораторних умовах.

Таблиця 4.11 – Кореляційний аналіз фармакокінетичних і біофармацевтичних досліджень вагінальних супозиторіїв з трифузолом

Час відбору проб, хв.	Концентрація трифузол–нео, мкг/мл		Показники кореляції
	у сироватці крові	у діалізаті	
1	2	3	4
5	117,0	3127,0	$r = 0,99$ $M_r = 0,067$ $t_{експ.} = 15,5 > t_{табл.} = 2,582$
10	295,0	8135,5	
15	387,0	10575,5	
30	607,0	16507,5	
45	805,0	21454,7	
60	865,0	23597,0	
75	757,0	20517,5	

Аналіз показав, що існує тісний взаємозв'язок між тим, як швидко трифузол вивільняється з лікарської форми (супозиторіїв) і як швидко він всмоктується в кров тварин. Порівняльний аналіз фармакокінетичних показників доводить, що діюча речовина вагінальних супозиторіїв після їх введення, не залежно від дози, швидко розподіляється по організму тварини, насичуючи фізіологічні рідини (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Показники фармакокінетики і біологічної доступності трифузола в вагінальних супозиторіях

Дози	Параметри, розмірність						
	Константа швидкості всмоктування, K_{vs} , год ⁻¹	Константа швидкості елімінації, до ел., год ⁻¹	Об'єм розподілу, мл	$T_{50\%}^{ел.}$, хв	$T_{50\%}^{всмокт.}$, хв	Загальний (плазматичний) кліренс, мл/год	Площа під фармакокінетичною кривою, мкг-год/мл
0,1 г/кг	2,11	0,77	50,0	54,0	19,70	38,50	2597,4
0,5 г/кг	2,38	0,98	50,0	42,4	17,40	49,50	10204,0

Складені рівняння фармакокінетики (C_t , мкг/мл) для вагінальних шипучих супозиторіїв з трифузолом:

$$\text{для дози } 0,1 \text{ г/кг } C_t = 3149,2 [\exp(-0,77t) - \exp(-2,11 \times t)],$$

$$\text{для дози } 0,5 \text{ г/кг } C_t = 1700,0 [\exp(-0,98t) - \exp(-2,38 \times t)].$$

За допомогою розроблених рівнянь можна розрахувати концентрацію трифузолу в крові корови у будь-який момент часу після введення супозиторіїв. Дослідження показали, що кінетика трифузолу в організмі не залежить від дози. Це означає, що процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення трифузолу з організму відбуваються приблизно однаково, незалежно від того, яку кількість препарату ввели тварині.

Вагінальні супозиторії з трифузолом є ефективною лікарською формою з оптимальними фармакокінетичними властивостями. Експериментально доведено, що ступінь біологічної доступності трифузолу у формі вагінальних супозиторіїв істотно не залежить від вжитої дози речовини [134, 135].

4.6 Розробка методів специфікації супозиторіїв з трифузолом

Для забезпечення якості та безпеки лікарських засобів з діючою речовиною триазол, використовуються спеціальні методи контролю, описані в офіційних

документах. Ці документи визначають, як перевіряти якість ліків, які характеристики вони повинні мати, як їх пакувати, маркувати, зберігати та транспортувати [128].

Для подальшого успішного та детального вивчення вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом, важливо розробити ефективні, доступні та швидкі методи контролю його якості.

Дослідження підтвердили високу якість вагінальних супозиторіїв з триазолом. Для цього були використані методи аналізу, які відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) та дозволяють визначити склад і кількість активної речовини в препараті (табл. 4.13). Контроль якості - це ключовий етап, який гарантує, що лікарський засіб буде безпечним та ефективним у використанні. Керуючись вимогами ДФУ 2 видання (монографії «Живі біотерапевтичні лікарські засоби для застосування людиною», «Вагінальні препарати»), визначено основні показники, за якими проводився контроль якості вагінальних супозиторіїв з триазолом, а саме: опис, однорідність, ідентифікація, розпадання, середня маса, рН, кількісне визначення, МБЧ. Якість вагінальних супозиторіїв з триазолом ретельно перевіряли за всіма необхідними параметрами. Для цього проаналізували п'ять різних партій препарату, які відповідають стандартам ДФУ. Використовували методи, описані в розділі 2. Отримані дані були оброблені за допомогою статистичних методів, і для кожного показника було розраховано середнє значення.

В ході дослідження було отримано наступні результати.

Склад

Діюча речовина:

Піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (триазол)– 10 мг/г

Допоміжні речовини:

лаурилсульфат натрію, супозиторна основа.

Таблиця 4.13 – Специфікація трифузолу в вагінальних супозиторіях

№ з/п	Найменування показника	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3	4
1	Опис	Безбарвний або майже безбарвний однорідний супозиторій	П.1, Візуально
2	Ідентифікація Піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (триазол)	Спектр поглинання випробовуваного розчину в області від 250 нм до 300 нм повинен відповідати спектру поглинання розчину порівняння	п. 2 МКЯ Випробування С, ДФУ, 2.2.25
3	Однорідність маси	2.1. На зрізі не повинно бути вкраплень. На поздовжньому зрізі може бути повітряний стрижень або поглиблення 2.2. Середня маса 9,5±10,5	2.1 п. 2, ДФУ 2.9.5 2.2. п.2 ДФУ 2.9.28
4	Розпадання супозиторію	Через 60 хв	п.4, ДФУ 2.9.1
5	Однорідність вмісту діючої речовини	Вміст діючої речовини повинен бути однорідним	п-5, ДФУ 2.9.6
6	Мікробіологічна чистота	Відсутність будь-яких штамів. ... мікроорганізмів та грибів	п.7, ДФУ, 2.6.1 N
7	Кількісне визначення	Від 0,1045 г до 0,1155 г піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (триазол) в 1 супозиторії на термін придатності	п. 10 МКЯ ДФУ, 2.2.25

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Опис

Безбарвний або майже безбарвний однорідний супозиторій

2. Ідентифікація

Піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (триазол) – 10 мг/г

Спектр поглинання випробовуваного розчину в області від 250 нм до 300 нм повинен відповідати спектру поглинання розчину порівняння.

3. Однорідність маси

1.1. Тест проводять для кожного супозиторію з серії. Обережно проводять два розрізи вздовж і впоперек. Супозиторій має витримувати вимоги ДФУ 2.9.5

1.2. 20 супозиторіїв відбирають за статистично обґрунтованою схемою, зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Препарат має відповідати вимогам ДФУ 2.9.28

4. Розпадання супозиторію (ДФУ 2.2.2)

Супозиторій повністю повинен розпадатись за 60 хвилин (ДФУ 2.9.1)

Вміст діючої речовини повинен бути однорідним.

Вміст діючої речовини повинен бути однорідним (ДФУ 2.9.6)

5. Однорідність вмісту діючої речовини

Вміст діючої речовини повинен бути однорідним.

6. Мікробіологічна чистота

Відсутність будь-яких штамів мікроорганізмів та грибів (ДФУ, 2.6.1 N)

7. Кількісне визначення

Від 0,1045 г до 0,1155 г піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (триазол) в 1 супозиторії на термін придатності.

8. Упаковка

По 5 супозиторій у блістері, 4 блістери разом з інструкцією в картонній коробці.

9. Маркування

Повинно відповідати графічному зображенню первинної і вторинної упаковки.

10. Умови зберігання

При температурі не вище 5°C.

11. Термін придатності

2 роки [136].

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що введення до складу супозиторіїв лаурилсульфату натрію дозволяє підвищити клінічну ефективність препарату завдяки утворенню

піни під час його розплавлення. Це спричиняє збільшення об'єму препарату, що дозволяє рівномірно зайняти всю порожнину матки та забезпечити рівномірний розподіл активної речовини по всій її внутрішній поверхні. Результати біофармацевтичних досліджень показали, що оптимальне вивільнення трифузолу з внутрішньоматкових супозиторіїв забезпечується комбінацією допоміжних речовин, зокрема основи-носія (суміші поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) та поверхнево-активних речовин (лаурилсульфату натрію).

2. Розроблено новий чутливий, економічний та спектрофотометричний метод кількісного визначення піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в його лікарській формі – ветеринарному внутрішньоматковому шипучому супозиторію за власним поглинанням. Запропоновану методику валідовано та доведено її відповідність вимогам Державної фармакопеї України за основними валідаційними характеристиками: лінійністю, конвергенцією, коректністю та робастністю.

3. Запропонована технологія виготовлення внутрішньоматкових супозиторіїв з активною речовиною – піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату. Встановлено, що введення в склад супозиторної основи натрій лаурилсульфату надає препарату високі фармакотехнологічні властивості.

4. За результатами проведених досліджень розроблена специфікація на вагінальні супозиторії з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом відповідно до вимог ДФУ.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в 3 наукових тезах, 4 статтях, 1 патенту [98, 103, 118, 127, 131, 134, 135, 136]:

1. Пат. на корисну модель 136849, Україна, МПК А61К 9/02 (2006.01), А61/К 31/41 (2002.01), А61/К 31/496 (2006.01). Внутрішньоматковий шипучий

- ветеринарний супозиторій / Бушуєва І. В., Парченко В. В., Кльосова К. Г. № 11 2019 02536; заявл. 15.03.2019 ; опубл. 25.09.2019, Бюл. № 17.
2. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Гладішева С. А. Вивчення впливу поверхнево–активних речовин на вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 88–93.
 3. Influence of the carrier type and surfactants on the trifuzole emission from veterinary intrauterine suppositorie / I. V. Bushuieva, K. G. Klyosova, V. V. Parchenko, O. P. Gudzenko, B. V. Gutyj, Z. M. Polova, A. B. Olkhovska, Y. O. Mykhailiuk, A. V. Kurinnyi, S. A. Gladysheva, V. M. Odyntsova. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. Vol. 13, N 11. P. 5407–5410. UR: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00945.2>
 4. Spectrophotometric determination of a substance trifusol in a veterinary suppository / К. Н. Клосова, К. Р. Мідвідєєва, С. О. Васиук, І. В. Бушуєва. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 46–50.
 5. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з трифузолом. *Український журнал військової медицини*. 2023. Т. 4, № 4. С. 126–130.
 6. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Фармакокінетичні дослідження трифузолу у вагінальних супозиторіях. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (м. Харків, 19-20 вер. 2019 р.). Харків, 2019. Т. 1. С. 161–162.
 7. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Вплив різних чинників на кінетику всмоктування діючої речовини трифузолу. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-

- практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця (м. Київ, 19-20 груд. 2023 р.). Київ, 2023. С. 328–329.
8. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Методи контролю якості вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 листоп. 2023 р.). Запоріжжя, 2023. С. 72.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

5.1 Вплив запропонованої нової лікарської форми у вигляді ветеринарних вагінальних шипучих супозиторіїв з трифузолом на перебіг запальних процесів ендометрія у корів

Посилення інтенсифікації відтворення молочного стада у господарствах різних форм власності є особливо актуальною і науково обґрунтованою в сучасних економічних умовах вільноринкової системи. Тільки в умовах ритмічного та оптимізованого отримання здорового приплоду від корів можна створити здорове та високопродуктивне племінне стадо. Це дозволить знизити необхідність щорічної заміни до 30% племінного стада та досягти рівня провідних країн з розвиненим молочним тваринництвом, де високопродуктивних тварин використовують до 5–7 лактацій [137].

Незважаючи на недоопрацювання тваринницьких господарств у процесі реформування сільського господарства України, захворювання репродуктивної системи ВРХ залишаються проблемою номер один для спеціалістів ветеринарної медицини. Це пояснюється тим, що в реорганізованих колгоспах традицій

використовується технологія виробництва молока, в процесі еволюції зберігаються біогеоценози, в тому числі тварини та асоціації умовно–патогенних бактерій, що викликають мастит і ендометрит у корів [138].

Ендометрит (метрит) – це найбільш поширена форма післяпологової патології у корів, яка часто має масовий характер і завдає суттєвих економічних збитків як господарствам, так і державі загалом [139–146].

По суті, ендометрит є інфекційним процесом і розвиток гнійного процесу в матці свідчить про те, що для мікроорганізмів і їх асоціацій, які населяють організм або потрапили ззовні, створені оптимальні умови для швидкого розмноження для прояву патогенних властивостей. Найбільше поширення в

боротьбі з цією патологією має напрямок під назвою хіміотерапія. Він заснований на застосуванні бактерицидних і бактериостатичних засобів. Проте хіміотерапія, як метод знезараження збудника, також може бути згубною для макроорганізму, спричиняючи порушення обміну речовин, деградацію паренхіматозних органів, спотворюючи імунну відповідь організму тощо.

Тому лікування ендометриту має базуватися на принципі комплексного та послідовного застосування засобів етіотропної, патогенетичної та симптоматичної дії з урахуванням фази ураження, індивідуальної реактивності, супутніх захворювань тощо [147–154].

В основі комплексного впливу на організм корів при ендометриті лежить застосування етіотропних засобів (усунення збудника), найбільш поширеними та ефективними з яких є антибіотики. Безсумнівно, що застосування антибіотиків слід починати з ідентифікації збудника та визначення його чутливості до препарату.

Але, на жаль, об'єктивне бактеріологічне дослідження, в тому числі і картину чутливості до антибіотиків, можна отримати лише через кілька днів, тоді як лікування будь-якого гнійного процесу має бути терміновим. Тому на практиці антибактеріальні препарати слід призначати емпірично, що може призвести до виділення полірезистентних штамів мікроорганізмів, а в деяких випадках умовно-патогенна мікрофлора набуває властивостей патогенного мікроба [155–157].

Таким чином, антибіотикотерапія ендометриту повинна досягати стійкого клінічного одужання в найкоротші терміни з мінімальними і зворотними функціональними порушеннями органів, тканин і гомеостазу організму.

Одночасне застосування антимікробних препаратів і засобів з патогенною дією підвищує їх антимікробну дію та покращує переносимість хіміопрепаратів за рахунок нормалізації обміну речовин та активації факторів імунного захисту організму.

Імунокорекція та відновлення гомеостазу хворих корів включає застосування стимулюючої, замісної та патогенетичної терапії. Організм корів у постнатальний період перебуває під активним впливом стресових факторів, напруги обмінних процесів тощо. Тому необхідно якнайшвидше зменшити ендокринний дисбаланс, нормалізувати функцію яєчників, активізувати кровотворення та фактори природної резистентності організму [158].

Досягненнями сучасної клінічної імунології доведено аутоімунний характер патогенезу ендометриту, який можна розглядати як порушення клітинного імунітету та інших ланок захисту організму, накопичення «патогенних» імунних комплексів, сенсibilізацію тощо. Зазначали про необхідність імунної стимуляції організму хворих корів [138, 148].

Для зменшення стресового навантаження та його впливу на організм післяродових корів рекомендується застосовувати стимулюючу терапію, яка обов'язково доповнюється покращенням умов годівлі та утримання. З цією метою коровам вводять тканинні екстракти (за Філатовим), водні розчини та масляні емульсії збудника АСД-ф-2, застосовують гемотерапію та препарати крові (лейкоцитарна плазма, неспецифічна сироватка, ультрафіолетове опромінювання крові (УФОК), лактотерапію, іхтіолотерапія тощо [155].

Зважаючи на те, що в різних господарствах застосовують різні схеми обробки тварин, результати лікування внутрішньоматковими супозиторіями трифузолу [158] отримано та проаналізовано вперше.

Промислові випробування внутрішньоматкових шипучих супозиторіїв проводились в умовах молочно-товарної ферми виробничо-сільськогосподарського кооперативу «Злагода» з 27 листопада 2019 року по 08 грудня 2019 року, про що підписано відповідний акт.

Для реалізації мети дослідну групу сформували з корів, хворих на хронічний катаральний ендометрит. В анамнезі тварини безплідні, загальні клінічні ознаки відсутні, з родових шляхів періодично виділявся слизовий ексудат. У клінічних дослідженнях виявлений непрозорий слиз з домішками

катарального випоту. Шийковий канал відкрився на один–два пальці. Слизова оболонка шийки матки збільшена (рис. 5.1).



Рисунок 5.1 – Підготовка до введення супозиторіїв трифузолу коровам, хворим на хронічний катаральний ендометрит

З лікувальною метою тваринам через цервікальний канал матки вводили супозиторії, що містять піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат по дві супозиторії з інтервал 24 години (4–5 разів) (рис. 5.2, 5.3)



Рисунок 5.2 – Введення супозиторіїв до шийки матки



Рисунок 5.3 – Проштовхування супозиторія в порожнину матки

Окситоцин (30 одиниць активності) вводили внутрішньовенно для посилення перистальтики матки протягом п'яти днів поспіль. Як засіб патогенетичної терапії застосовували одноразово внутрішньоаортальне введення 0,5 % розчину новокаїну (200 мл) у поєднанні з трифузолом (1 мл/20 кг) (рис. 5.4).



Рисунок 5.4 – Внутрішньоаортальне введення 0,5% розчину новокаїну та трифузолу шприцом Джейн

У подальшому продовжили внутрішньом'язове введення трифузолу (1 мл/20 кг) (рис. 5.5).



Рисунок 5.5 – Внутрішньом'язова ін'єкція трифузолу

Перед початком лікування та в кінці терапевтичного курсу проводили забір крові після введення у зовнішню яремну вену для загальноклінічного аналізу та розгорнутого біохімічного дослідження (рис. 5.6, 5.7).



Рисунок 5.6 – Пункція зовнішньої яремної вени



Рисунок 5.7 – Пункція черевної аорти за І. І. Вороніним

Для порівняння відбирали зразки крові від такої ж кількості клінічно здорових корів (рис. 5.8).



Рисунок 5.8 – Зразок крові клінічно здорових корів для тестування

Для комплексного дослідження крові хворих і здорових тварин, а також тварин після лікування використовували автоматичний біохімічний аналізатор Сапфір 400.

Результати загального та розгорнутого біохімічного аналізів крові представлені в таблицях 5.1, 5.2.

Таблиця 5.1 – Динаміка клінічних показників крові корів

Індекси	Клінічно здорові корови	Корови, хворі на ендометрит, до лікування	Корови хворі на ендометрит після курсу лікування
1	2	3	4
Гемоглобін, г/л	95,67±6,30	90,00±8,40	115,0±4,2
Еритроцити, Т/л	5,40±0,08	3,37±0,08	5,40±0,12
Кольоровий індикатор	0,87±0,03	0,80±0,04	0,89±0,02
Лейкоцити, г/л	6,60±0,25	11,80±0,63	7,80±0,25
ШОЕ, мм	1,20±0,84	3,30±0,42	1,30±0,42
<i>M</i> Мієлоцити, %	–	–	–
Метамієлоцитів, % о	–	–	–
Паличкоядерні клітини, %	3,67±0,42	1,67±0,42	3,30±1,26
Сегментовані ядра, %	35,00±5,46	43,67±6,72	30,00±4,20
Еозинофіли, %	6,33±0,42	6,67±0,84	4,30±0,84
Базофіли, %	–	–	–
Лімфоцити, %	45,30±3,78	69,00±2,94	45,00±3,36
Моноцити, %	4,67±2,52	8,00±2,52	6,30±1,26

Таблиця 5.2 – Динаміка біохімічних показників крові корів

№	Індекси	Клінічно здорові корови	Корови, хворі на ендометрит, до лікування	Корови, хворі на ендометрит після курсу лікування
1	2	3	4	5
1	Альбумін, г/л	40,00±1,68	33,30±1,26	42,30±2,10
2	Загальний білок, г/л	74,67±1,68	70,30±4,20	81,30±6,30
3	Лужна фосфатаза,	167,00±19,74	253,30±61,76	190,30±23,94
4	АІАт, Мо/л	22,30±5,46	17,67±3,78	19,00±4,20
5	АсАт, Мо/л	70,67±12,60	47,00±10,08	43,30±12,60
6	ЛДГ, Мо/л	2508,0±257,9	1930,00±115,96	1921,00±72,68
7	ГГТП, Мо/л	31,00±7,56	27,00±2,52	30,00±2,10
8	Креатинін, цтої /л	90,30±15,96	134,30±7,98	101,70±6,30
9	Сечовина, ммоль/л	20,57±0,34	14,50±0,34	33,50±1,26

продовження таблиці 5.2

10	Глюкоза, ммоль/л	2,76±0,54	2,43±0,34	3,36±0,25
11	Холестерин, ммоль/л	4,37±1,61	5,80±0,59	4,59±0,50
12	Тригліцериди, ммоль/л	0,79±0,09	0,45±0,01	0,46±0,03
13	а –амілаза, Мо/л	22,67±6,72	48,30±17,64	37,67±12,60
14	Білірубін загальний, цтоІ/І	03,30±0,04	20,00±0,84	04,30±0,10
15	Білірубін прямий	7,30±2,94	5,00±0,84	8,30±2,10
16	Білірубін непрямий	16,00±2,10	15,00±0,01	16,0±0
17	Тимолова проба, од.	1,37±0,12	1,20±0,08	1,67±0,25
18	Сечова кислота, цтоІ/І	19,30±4,62	29,67±4,62	39,67±9,66
19	Фосфор неорганічний, ммоль/л	1,7±0,25	1,39±0,22	1,43±0,14
20	Кальцій, ммоль/л	2,4±0,1	2,32±0,06	2,34±0,15
21	С–реактивний білок	негативний	негативний	Негативний
22	Титр ASL, один.	< 250 од.	< 250 од.	< 250 од.
23	Серомукоїди, ун.	0,126±0,004	1,60±0,017	1,116±0,008
24	Ревомфактор	негативний	негативний	Негативний
25	Альбумін, %	45,50±1,26	46,80±1,13	40,23±5,50
26	Глобуліни, %	54,50±1,26	53,20±1,13	59,77±5,50
27	Коефіцієнт Alb./Glob.	0,83±0,04	0,88±0,04	0,68±0,15

Внутрішньоматкове введення супозиторіїв з піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом не має негативного впливу на клінічні показники коріві, індекси та показники продуктивності. Супозиторії безпечні, не погіршують якість молочних продуктів.

Застосування піперидиній 2-((5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату у формі внутрішньоматкових супозиторіїв (по 2 свічки з інтервалом 24 години 5 днів) при катаральному ендометриті у корів у поєднанні із засобами патогенетичної та замісної терапії можна покращити перебіг патологічного процесу та окремі показники крові. Зокрема, спостерігається зменшення або припинення періодичного дефлювію ексудату слизової оболонки, тенденція до зменшення просвіту цервікального каналу. Також спостерігається тенденція до

підвищення вмісту гемоглобіну, загального білка (за рахунок збільшення питомої ваги глобулінів), тенденція до нормалізації активності ферментів – аланінамінотрансферази, гамма–глутамілтранспептидази, а–амілази [158].

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньоматкове введення супозиторіїв з піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетатом не має негативного впливу на клінічні показники корів, індекси та показники продуктивності. Спостерігається тенденція до підвищення вмісту гемоглобіну, загального білка (за рахунок збільшення питомої ваги глобулінів), тенденція до нормалізації активності ферментів – аланінамінотрансферази, гамма–глутамілтранспептидази, а –амілази.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в 1 патенті на корисну модель та 1 науковій статті [98, 158]:

1. Пат. на корисну модель 136849, Україна, МПК А61К 9/02 (2006.01), А61/К 31/41 (2002.01), А61/К 31/496 (2006.01). Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій / Бушуєва І. В., Парченко В. В., Кльосова К. Г. № u 2019 02536; заявл. 15.03.2019; опубл. 25.09.2019, Бюл. № 17.

2. Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / X. G. Klosova, I. V. Bushueva, V. V. Parchenko, R. O. Shcherbyna, T. O. Samura, I. Ya. Gubenko, B. V. Gutyj, I. I. Khariv. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10, Issue 1. P. 1215–1223.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В теперішніх умовах розвитку органічної хімії існує значна кількість фундаментальних синтетичних методів для отримання похідних 1,2,4–триазолів, які демонструють широкий спектр біологічної активності. Гетероциклічні сполуки з ядром 1,2,4–триазолу мають тривалу історію дослідження та характеризуються різноманітністю підходів до їх синтезу. Завдяки своєму багатofункціональному потенціалу, 1,2,4–триазоли набули важливого статусу в медичній хімії, оскільки вони проявляють противірусну, антибактеріальну, протипухлинну активність та інші фармакологічно значущі властивості. Ці обставини зумовили підвищений інтерес до розвитку ефективних методів їх отримання. Опрацьовані джерела наукової інформації доводять високу біологічну активність похідних 1,2,4–триазолу і перспективність подальших досліджень цього класу речовин для створення нових ефективних лікарських засобів.

1. На підставі опрацьованого масиву літературних джерел з'ясовано, що у ветеринарній практиці для лікування ендометритів знаходять застосування багато лікарських форм, що вводяться внутрішньоматково (розчини, емульсії, суспензії, палички, таблетки, брикети, супозиторії, мазі, аерозолі), серед яких найбільш поширеними є тверді форми. Вітчизняний фармацевтичний ринок ветеринарних лікарських засобів не має напруги в таких препаратах. Тому, створення нової лікарської форми – вагінальних шипучих супозиторіїв є актуальним питанням сьогодення.

2. Ретроспективний аналіз стану внутрішнього вітчизняного ринку ветеринарних препаратів визначив перспективні напрями його розвитку для лікування гінекологічних захворювань. Отримані результати моніторингу структурного аналізу ліцензіатів українського ринку ветеринарних препаратів дають змогу визначити рівень конкурентоспроможності цього ринку і, в подальшому, вказати вітчизняним фармацевтичним підприємствам на

пріоритети у питаннях планування асортименту та обсягів випуску ветеринарних препаратів і закупівлі зарубіжних ветеринарних лікарських засобів.

3. Розроблено концептуальні підходи до моделі управління логістичними потоками ветеринарних препаратів при застосуванні комбінації аналізу ABC–XYZ, що дозволить оптимізувати управління логістичними потоками шляхом ефективного контролю запасів лікарських засобів (ВЛЗ) різних груп, а також клієнтської бази сільськогосподарського підприємства. Доведено, що застосування цього методу сприяє підвищенню загальної ефективності компанії, зберігаючи при цьому принципи асортиментної політики та конкретизує визначення ключових товарних позицій та факторів, які впливають на обсяги запасів ВЛЗ

4. Розрахунок показників фармакоеконімічної ефективності заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів показав, що при випробуванні різних способів лікування найдорожчою в господарстві виявилася третя схема, оскільки лікування ендометриту склало 9 днів, при цьому спостерігалось більш динамічний перебіг процесу. Схема 1, в яку були включені у якості основного лікарського засобу супозиторії з піперидиній 2– ((5– фуран– 2– іл)– 4– феніл– 1,2,4– триазол– 3– ілтію)ацетатом виявилася ефективною і економічною. Отже, отримані результати доводять, що застосування супозитриїв з діючою речовиною піперидиній 2– ((5– фуран– 2– іл)– 4– феніл– 1,2,4– триазол– 3– ілтію)ацетату і включення її у схему лікування є фінансово доцільним.

5. Доведено, що введення до складу супозиторіїв лаурилсульфату натрію дозволяє підвищити клінічну ефективність препарату завдяки утворенню піни під час його розплавлення. Це спричиняє збільшення об'єму препарату, що дозволяє рівномірно зайняти всю порожнину матки та забезпечити рівномірний розподіл активної речовини по всій її внутрішній поверхні. Результати біофармацевтичних досліджень показали, що оптимальне вивільнення трифузолу з внутрішньоматкових супозиторіїв забезпечується комбінацією

допоміжних речовин, зокрема основи–носія (суміші поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) та поверхнево–активних речовин (лаурилсульфату натрію). У результаті проведеного біофармацевтичного дослідження ветеринарних супозиторіїв із трифузолом для внутрішньоматкового застосування встановлено, що концентрація поверхнево–активної речовини (натрій лаурилсульфату) має статистично значущий вплив на вивільнення активної речовини з цієї лікарської форми. Оптимальне вивільнення трифузолу забезпечується за концентрації лаурилсульфату натрію на рівні 0,5%.

6. Розроблено методику кількісного визначення піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетату в лікарській формі внутрішньоматковій шипучій свічці методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру та її валідація згідно з Державною фармакопеею України.

7. Розроблено оптимальний склад вагінальних супозиторіїв на гідрофільній основі, що включає піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетат та натрій лаурилсульфат. Цей склад забезпечує інтенсивне вивільнення активної речовини, а також відмінні реологічні та фармакотехнологічні характеристики препарату. Розроблено раціональну технологію виробництва вагінальних супозиторіїв у промислових умовах. Доведено, що внутрішньоматкове введення супозиторіїв з піперидиній 2–((5–фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетатом не має негативного впливу на клінічні показники корів, індекси та показники продуктивності. Супозиторії безпечні, не погіршують якість молочних продуктів. Спостерігається тенденція до підвищення вмісту гемоглобіну, загального білка (за рахунок збільшення питомої ваги глобулінів), тенденція до нормалізації активності ферментів – аланінамінотрансферази, гамма–глутамілтранспептидази, а–амілази.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fan Y.-L., Ke X., Liu M. Coumarin-triazole hybrids and their biological activities. *Journal of heterocyclic chemistry*. 2018. Vol. 55, N 4. P. 791–802. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.3112>
2. Current advances of triazole alcohols derived from fluconazole: design, in vitro and in silico studies / S. Emami et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 170. P. 173–194. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.020>
3. Peyton L. R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs of today*. 2015. Vol. 51, N 12. P. 705. URL: <https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.12.2421058>
4. C-H. Zhou C., Wang Y. Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Current medicinal chemistry*. 2012. Vol. 19, N 2. P. 239–280. URL: <https://doi.org/10.2174/092986712803414213>
5. Aggarwal R., Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4–triazoles. *European journal of medicinal chemistry*. 2020. Vol. 205. P. 112652. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>
6. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4–triazole derivatives as potential neuroprotectant against ischemic brain injury / L. Liao et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2020. Vol. 190. P. 112114. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112114>
7. Synthesis, antioxidant and anti–tyrosinase activity of 1,2,4–triazole hydrazones as antibrowning agents / Z. Peng et al. *Food chemistry*. 2021. Vol. 341. P. 128265. URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128265>
8. Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities / X.–M. Chu et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 166. P. 206–223. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.047>
9. Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid–coupled 1,2,4–triazoles / A. M. El–Saghier et al. *Medicinal*

- chemistry research*. 2018. Vol. 28, N 2. P. 169–181. URL: <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2274-x>
10. The determination of molecular dynamic properties of Novel 5-oxo-1,2,4-triazole phthalocyanines and investigation of their urease inhibition properties / M. Kaya et al. *Journal of molecular structure*. 2020. Vol. 1222. P. 128870. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128870>
 11. Asymmetric synthesis of novel triazole derivatives and their in vitro antiviral activity and mechanism of action / X. Cao et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2017. Vol. 139. P. 718–725. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.057>
 12. 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmaco-resistant epilepsy / B. Kaproń et al. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2020. Vol. 35, N 1. P. 993–1002. URL: <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1748026>
 13. Design, synthesis, biological evaluation, and comparative docking study of 1,2,4-triazolones as CB1 receptor selective antagonists / S. Han et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2014. Vol. 74. P. 73–84. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.12.018>
 14. Discovery of [1,2,4]-triazolo [1,5-a]pyrimidine-7(4H)-one derivatives as positive modulators of GABAA1 receptor with potent anticonvulsant activity and low toxicity / L. Huang et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2020. Vol. 185. P. 111824. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111824>
 15. Çavuşoğlu B. K., Yurttaş L., Cantürk Z. The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European journal of medicinal chemistry*. 2018. Vol. 144. P. 255–261. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.020>
 16. Microwave-Assisted Catalyst-Free Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazoles / A. Kumar et al. *Synlett*. 2015. Vol. 26, N 03. P. 404–407. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379734>

17. Yang N., Yuan G. A. Multicomponent Electrosynthesis of 1,5–Disubstituted and 1–Aryl 1,2,4–Triazoles. *The journal of organic chemistry*. 2018. Vol. 83, N 19. P. 11963–11969. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01808>
18. Xia J., Huang X., Cai M. Heterogeneous copper(i)–catalyzed cascade addition–oxidative cyclization of nitriles with 2–aminopyridines or amidines: efficient and practical synthesis of 1,2,4–triazoles. *Synthesis*. 2019. Vol. 51, N 09. P. 2014–2022. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611712>
19. Copper–Catalyzed oxidative c(sp³)–h functionalization for facile synthesis of 1,2,4–triazoles and 1,3,5–triazines from amidines / H. Huang et al. *Organic letters*. 2015. Vol. 17, N 12. P. 2894–2897. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00995>
20. I₂–Catalyzed oxidative coupling reactions of hydrazones and amines and the application in the synthesis of 1,3,5–trisubstituted 1,2,4–triazoles / Z. Chen et al. *Organic letters*. 2016. Vol. 18, N 6. P. 1334–1337. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00277>
21. I₂–Mediated oxidative C–N and N–S bond formation in water: a metal–free synthesis of 4,5–disubstituted/n–fused 3–amino–1,2,4–triazoles and 3–substituted 5–amino–1,2,4–thiadiazoles / N. Jatangi et al. *The journal of organic chemistry*. 2018. Vol. 83, N 10. P. 5715–5723. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00753>
22. [3 + 2] cycloaddition of isocyanides with aryl diazonium salts: catalyst–dependent regioselective synthesis of 1,3– and 1,5–disubstituted 1,2,4–triazoles / J.–Q. Liu et al. *Organic letters*. 2018. Vol. 20, N 21. P. 6930–6933. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03069>
23. A new, high–yield synthesis of 3–aryl–1,2,4–triazoles / A. Guirado et al. *Tetrahedron*. 2016. Vol. 72, N 49. P. 8055–8060. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.10.045>
24. Anti–Inflammatory, antiviral veterinary medicine with immuno–modulating activity / N. N. Borisenko et al. *Research journal of pharmacy and technology*.

2019. Vol. 12, N 11. P. 5255. URL: <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2019.00909.0>
25. Tryfuzol – New original veterinary drug / I. Bushueva et al. *Ankara üniversitesi eczacılık fakültesi dergisi*. 2017. Vol. 41, N 1. P. 42–49. URL: https://doi.org/10.1501/eczfak_0000000594
26. Development and validation method for determination of the active ingredient of the drug “a vesstym” in the poultry eggs / B. O. Varynsky et al. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2017. Vol. 17, N 2. P. 10–17
27. Antioxidant and tyrosinase docking studies of heterocyclic sulfide derivatives containing a thymol moiety / M. H. Havasi et al. *Inorganica chimica acta*. 2020. Vol. 505. P. 119495. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119495>
28. Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones / H. Beyzaei et al. *Journal of molecular structure*. 2020. Vol. 1215. P. 128273. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128273>
29. Gotsulya A. S., Zazharskyi V. V., Davydenko P. O. Synthesis and antituberculosis activity of N'-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides. *Запорож. мед. журн.* 2018. T. 20, № 4. С. 578–583. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135677>
30. Campoy S., Adrio J. L. Antifungals. *Biochemical pharmacology*. 2017. Vol. 133. P. 86–96. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.019>
31. Küçükgülzel Ş. G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 830–870. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
32. Design, synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives containing the benzyl group / S. Yu et al. *Drug design, development and therapy*. 2015. N 9. P. 1459–1467. URL: <https://doi.org/10.2147/dddt.s74989>

33. Design, synthesis, and in vitro evaluation of novel antifungal triazoles / F. Xie et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2017. Vol. 27, N 10. P. 2171–2173. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.062>
34. Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives / J. Wu et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2018. Vol. 143. P. 1840–1846. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.081>
35. Novel conformationally restricted triazole derivatives with potent antifungal activity / W. Wang et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2010. Vol. 45, N 12. P. 6020–6026. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.070>
36. El-Sherief, Novel 1, 2, 4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies, *Bioorg. Chem.*, № 76, c. 314. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.013>
37. Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4–triazole derivatives / J. Xu et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2011. Vol. 46, N 7. P. 3142–3148. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.042>
38. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents / Y. Jiang et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2011. Vol. 21, N 15. P. 4471–4475. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.008>
39. Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives by structure–based bioisosterism / C. Sheng et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2011. Vol. 46, N 11. P. 5276–5282. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.019>
40. Design, synthesis and structure–activity relationships of new triazole derivatives containing N–substituted phenoxypropylamino side chains / S. Wang et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 53. P. 292–299. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.013>
41. Discovery of highly potent triazole antifungal derivatives by heterocycle–benzene bioisosteric replacement / Z. Jiang et al. *European journal of medicinal*

- chemistry*. 2013. Vol. 64. P. 16–22. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.025>
42. Triazole derivatives with improved in vitro antifungal activity over azole drugs / S. Yu et al. *Drug design, development and therapy*. 2014. P. 383. URL: <https://doi.org/10.2147/dddt.s58680>
43. Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4–thiadiazole: derivatives bearing 1,2,4–triazolo[1,5–a]pyrimidine moiety / Y. Luo et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2013. Vol. 64. P. 54–61. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.014>
44. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Біологічна активність похідних 1,2,4–триазолу. *Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до європейських пріоритетів: матеріали Міжнар. студентської наук.-практ. конф. (м. Львів, 23-24 листоп. 2023 р.)*. Львів, 2023. С. 64–65.
45. Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents / Y. Wang et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012. Vol. 22, N 17. P. 5363–5366. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.064>
46. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4–triazole–ciprofloxacin hybrids against drug–susceptible and drug–resistant bacteria / T. Plech et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2013. Vol. 60. P. 128–134. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.040>
47. Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4–triazole–ciprofloxacin hybrids / T. Plech et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 94–103. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.058>
48. Synthesis and biological evaluation of a class of quinolone triazoles as potential antimicrobial agents and their interactions with calf thymus DNA / S.–F. Cui et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013. Vol. 23, N 11. P. 3267–3272. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.118>

49. Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl)-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors / N. G. Mohamed et al. *Bioorganic chemistry*. 2018. Vol. 81. P. 599–611. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.031>
50. Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives / Y. J. Mange et al. *Arabian journal of chemistry*. 2013. Vol. 6, N 2. P. 177–181. URL: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.033>
51. Nonclassical antifolates, part 4. 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: synthesis, biological evaluation and molecular modeling study / G. S. Hassan et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2013. Vol. 66. P. 135–145. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.039>
52. Nam N.-H., Parang K. Current targets for anticancer drug discovery. *Current drug targets*. 2003. Vol. 4, N 2. P. 159–179. URL: <https://doi.org/10.2174/13894500333346966>
53. Synthesis and anticonvulsant activity of 7-phenyl-6,7-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones and their derivatives / X.-Q. Deng et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2011. Vol. 46, N 7. P. 2955–2963. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.04.020>
54. Novel agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis, binding assay and pharmacological evaluation of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinone and 3-amino-1,2,4-triazole derivatives / M. Faizi et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2015. Vol. 23, N 3. P. 480–487. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.016>
55. Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazoles as potential antitubercular agents / K. Mohan Krishna et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2014. Vol. 84. P. 516–529. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.051>

56. Some novel Schiff bases of [1,2,4]triazole bearing haloarene moiety–synthesis and evaluation of antituberculosis properties and neutrophil function test / P. A. Castelino et al. *Medicinal chemistry research*. 2015. Vol. 25, N 1. P. 83–93. URL: <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1461-2>
57. The synthesis and evaluation of triazolopyrimidines as anti–tubercular agents / E. S. Zuniga et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2017. Vol. 25, N 15. P. 3922–3946. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.05.030>
58. Synthesis, biological evaluation and in silico studies of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives as antiherpetic agents / H. M. Goma'a et al. *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4, N 21. P. 6421–6428. URL: <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
59. Zaher N. H., Mostafa M. I., Altaher A. Y. Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors. *Acta pharmaceutica*. 2020. Vol. 70, N 2. P. 145–159. URL: <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0024>
60. Development and validation of a LC–ESI–MS method for detection of piperidin–1–ium {[5–(2–furyl)–4–phenyl–4H–1,2,4–triazol–3–yl]thio}acetate residues in poultry eggs / V. V. Parchenko et al. *Ankara üniversitesi eczacılık fakültesi dergisi*. 2016. Vol. 40, N 3. P. 29–40. URL: https://doi.org/10.1501/eczfak_0000000586
61. Physicochemical properties of new s–derivatives of 5–(5–bromofuran–2–yl)–4–methyl–1,2,4–triazol–3–thiols. *Питання хімії та хімічної технології*. 2020. № 6. P. 50–58. URL: <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
62. Bhatt J. D., Chudasama C. J., Patel K. D. Microwave assisted synthesis of pyrimidines in ionic liquid and their potency as non–classical malarial antifolates. *Archiv der pharmazie*. 2016. Vol. 349, N 10. P. 791–800. URL: <https://doi.org/10.1002/ardp.201600148>
63. Prasad P., Kalola A. G., Patel M. P. Microwave assisted one–pot synthetic route to imidazo[1,2–a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole

- and their pharmacological screening. *New journal of chemistry*. 2018. Vol. 42, N 15. P. 12666–12676. URL: <https://doi.org/10.1039/c8nj00670a>
64. Cyclopropyl carboxamides: A new oral antimalarial series derived from the tres cantos anti-malarial set (TCAMS) / L. Rueda et al. *ACS medicinal chemistry letters*. 2011. Vol. 2, N 11. P. 840–844. URL: <https://doi.org/10.1021/ml2001517>
65. Акушерська і гінекологічна диспансеризація у системі профілактики неплідності та маститів у корів / Зверева Г. В. та ін. *Наук. вісник нац. аграр. ун-ту*. 2000. № 22. С. 21–23.
66. Корейба Л. В., Золотоноша К. М. Поширення акушерської патології у корів голштинської породи в умовах приватного акціонерного товариства «Агро–Союз» Синельниківського району Дніпропетровської області Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини : зб. наук. праць Харківської держ. зооветеринарної академії. Харків : РВВ ХДЗВА, 2015. Вип. 30, ч. 2 Ветеринарні науки. С. 78–82.
67. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Профілактика та лікування післяпологових ускладнень ендометриту корів. Інноваційні підходи і сучасна наука: зб. центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV Міжнар. наук.-практ. конф. 2 частина. Київ: Центр наукових публікацій, 2018. С. 83–88.
68. Рекомендації з профілактики неплідності худоби / Г. В. Зверева та ін. Київ: Наук. світ, 2001. 18 с.
69. Причини неплідності у корів в господарствах Одеської області / Смолянінов Б. В. та ін. *Міжвід. темат. наук. збірник*. Харків, 2002. Вип. 80. С. 551–552.
70. Перелік зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів станом на 01.03.2019 року. URL: <http://www.scivp.lviv.ua/uk/farmkomisija/rejestracija-veterynarnyh-preparativ-kormovyh-dobavok.html>

71. Наказ МОЗ України від 23.07.2015 року № 460 з змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1245 від 17.11.2016 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу». URL: <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
72. Державна Фармакопея України (ДФУ). URL: <http://sphu.org/viddil-dfu>
73. Klosova K., Bushueva I. Modern condition and prospects for the development of the inner national veterinary market for veterinary drugs for the gynecological diseases of animals. *Znanstvena misel journal*. 2019. № 32. Vol. 1 P. 14–19. URL: <http://www.znanstvena-journal.com/wp-content/uploads/2020/10/Znanstvena-misel-journal-%E2%84%9632-2019-Vol-1.pdf>
74. Ветеринарний форум. URL: <http://consumer.gov.ua/ContentPages/Litsenzuvannya/105/>
75. «Про ліцензування видів господарської діяльності» Закон України № 222–VIII 2 березня 2015 року
76. Постанова Кабінету Міністрів України № 896 от 4 ноября 2015 года «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з ветеринарної практики» Постанова КМУ від 4 листопада 2015 р. № 896
77. Ветеринарный информационный ресурс Украины. URL: Vet.in.ua
78. Клесова К. Г., Бушуева И. В. Лицензиаты украинского рынка ветеринарных препаратов и ветеринарной практики. *VESTNIK Респ. науч. журн. Южно-Казахстанской гос. фармац. академии*. 2019. № 3 (87). С. 104–109.

79. Сток Д. Р., Ламберт Д. М. Стратегічне управління логістикою. Київ, 2005. 828 с.
80. Окландер М. А. Логістика. Київ: Центр навчальної літератури, 2008. 346 с.
81. Громовик Б. Управління товарним асортиментом фармацевтичного підприємства за допомогою ABC і XYZ-аналізу. *Провізор*. 2002 № 27. С. 13–14.
82. Фролова Л.В. Логістичне управління торговельним підприємством: теорія та методологія : дис. ... докт. економ. наук. Донецьк, 2005. 483 с.
83. Перебийніс В. І., Дроботня Я. А. Логістичне управління запасами на підприємствах. Полтава : ПУЕТ, 2012. 279 с.
84. Борбасова З. Оптимізація виробничої програми підприємств хлібопечення на основі застосування ABC-аналізу. *Маркетинг*. 2003. № 5 (72). С. 109–112.
85. Ларіна Р. Р. Логістика. Д.: ВІК, 2005. 335 с. URL: <http://ukrkniga.org.ua/ukrkniga-text/743/34/>
86. Методика проведення ABC – аналізу. URL: http://www.rombcons.ua/ABC_XYZ.htm
87. Алькема В. Г., Сумець О. М. Логістика. Теорія і практика. Київ: Професіонал, 2008. 272 с.
88. Хоменко Н. В., Карпенко О. В., Верига Ю. А. Товарні запаси: проблеми обліку, контролю та звітності. Полтава: ПУСКУ, 2010. 153 с.
89. Івахів Ю., Спільник І. Метод ABC-аналізу: доцільність застосування. *Економічний аналіз*. Тернопіль, 2010. Вип. 3. С.170–172.
90. Бутинець Т. А. Розвиток науки господарського контролю: проблеми теорії, методології, практики: монографія. Житомир: ЖДТУ, 2011. 772 с.
91. Klosova K., Bushueva I. Application of combination of ABC-XYZ analysis in the management of the logistic flows of veterinary medicines. *Magyar Tudományos Journal*. 2019. № 29. P. 30–35.

92. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. ABC – і VEN – аналіз ветеринарних лікарських засобів як складова формування системи управління запасами / *The Third International scientific congress of scientists of Europe and Asia*. *Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists «East–West»* (April 19-20, 2018). Vienna. 2018. P. 290–307.
93. Гавриш У. М. Гістерофур для лікування при ендометриті у корів. *Ветеринарія*. 2009. № 2. С.40–43.
94. Іноземцев В. П. Застосування електромагнітного поля УВЧ для профілактики післяпологового ендометриту у корів. *Ветеринарія*. 2005. № 11. С. 44–45.
95. Кузін А. І. Пробиотик спорметрін для профілактики і лікування при ендометриті корів. *Ветеринарія*. 2002. № 11. С. 28–29.
96. Макарімов С. С. Досвід застосування лазерної терапії при ендометриті корів. *Ветеринарія*. 2002. № 4. С. 29–31.
97. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Економічна ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів корів. *Advances of science: Proceedings of articles the international scientific conference*. Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 6 April 2018. Karlovy Vary : Skleněný Můstek ; Kyiv : MCNIP, 2018. P. 137–142.
98. Пат. на корисну модель 136849, Україна, МПК А61К 9/02 (2006.01), А61/К 31/41 (2002.01), А61/К 31/496 (2006.01). Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій / Бушуєва І. В., Парченко В. В., Кльосова К. Г. № u 2019 02536; заявл. 15.03.2019 ; опубл. 25.09.2019, Бюл. № 17.
99. Противірусна активність солей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-К.-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот / Парченко В. В. та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 79–85.
100. Qualitative and quantitative determination of piperidine 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate in 1% and 2.5% solutions / Parchenko V.

- V. et. al. *Запорозж. мед. журн.* 2009. Vol. 11, N 3. P. 111–113. (дата звернення 17.10.2023).
101. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І., Вронська Л. В. Тернопіль: ТДМУ, 2008. 368 с.
102. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення олії журавлини з ректальних супозиторіїв / Олійник І. М. та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 31–35. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158987>
103. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Гладішева С. А. Вивчення впливу поверхнево-активних речовин на вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв. *Фармацевтичний журнал.* 2020. Т. 75, № 4. С. 88–93.
104. Study of excipients influence on the cranberry oil releasing from the rectal suppository / I. M. Oliinyk et al. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 31–35. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158987>
105. Barragan, A. A., J. M. Piñeiro, G. M. Schuenemann, P. J. Rajala-Schultz, D. E. Sanders, J. Lakritz, and S. Bas. 2018. Assessment of daily activity patterns and biomarkers of pain, inflammation, and stress in lactating dairy cows diagnosed with clinical metritis. *J. Dairy Sci.* 101:8248–8258. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14510>.
106. A. Vieira-Neto, F.S. Lima, J.E.P. Santos, R.D. Mingoti, G.S. Vasconcellos, C.A. Risco, K.N. Galvao Vulvovaginal laceration as a risk factor for uterine disease in postpartum dairy cows *J. Dairy Sci.*, 99 (2016), pp. 4629-4637. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-10872>
107. B. Pomeroy, A. Sipka, J. Hussen, M. Eger, Y. Schukken, H.J. Schuberth Counts of bovine monocyte subsets prior to calving are predictive for postpartum occurrence of mastitis and metritis. *Vet. Res.*, 48 (2017), p. 13.

<https://doi.org/10.1186/s13567-017-0415-8>

108. Yu, S.; Chai, X.; Wang, N.; Cui, H.; Zhao, Q.; Hu, H.; Zou, Y.; Sun, Q.; Wu, Q. Synthesis and antifungal activity of the novel triazole compounds. *Med. Chem. Commun.* 2013, 4, 704–708.
109. Wang, N.; Chai, X.; Chen, Y.; Zhang, L.; Li, W.; Gao, Y.; Bi, Y.; Yu, S.; Meng, Q. Synthesis, antifungal activity, and molecular docking studies of novel triazole derivatives. *Med. Chem.* 2013, 9, 384–388.
110. Chai, X.; Yu, S.; Jiang, Y.; Zou, Y.; Wu, Q.; Zhang, D.; Jiang, Y.; Cao, Y.; Sun, Q. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as antifungal agent. *Arch. Pharm. Res.* 2012, 35, 1895–1901.
111. Williams EJ, Fischer DP, Pfeiffer DU, England GC, Noakes DE, Dobson H, Sheldon IM. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*. 2006 May;65(8):1516-30. doi: 10.1016/j.theriogenology.2005.08.021.
112. I Martin Sheldon, James Cronin, Leopold Goetze, Gaetano Donofrio, Hans-Joachim Schuberth. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod*. 2009 Dec;81(6):1025-32. doi: 10.1095/biolreprod.109.077370.
113. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 74–78. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123717>
114. Merle Valdmann, Jevgeni Kurykin , Andres Waldmann. Individual and Combined Effects of Diseases and Cytological Endometritis on Reproductive Performance and Culling of Dairy Cows: Preliminary Results. *Animals (Basel)*. 2022 Oct 24;12(21):2913. doi: 10.3390/ani12212913
115. Kasimanickam R., Duffield T.F., Foster R.A., Gartley C.J., Leslie K.E., Walton J.S., Johnson W.H. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection

- of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 2004;62:9–23. doi: 10.1016/j.theriogenology.2003.03.001
116. Odintsova E. B., Kozlova Zh. M. The application of the method of mathematical planning in the development of vaginal suppositories for the treatment and prevention of vaginitis. *Health and Education in the 21st Century*. 2017. Vol. 19, N 4. P. 131–135.
117. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко [та ін.]. *Фармац. часоп.* – 2007. – № 1. – С. 21–28.
118. Influence of the carrier type and surfactants on the trifuzole emission from veterinary intrauterine suppositorie / I. V. Bushuieva, K. G. Klyosova, V. V. Parchenko, O. P. Gudzenko, B. V. Gutyj, Z. M. Polova, A. B. Olkhovska, Y. O. Mykhailiuk, A. V. Kurinnyi, S. A. Gladysheva, V. M. Odyntsova. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. Vol. 13, № 11. P. 5407–5410. URL: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00945.2>
119. Якісне та кількісне визначення піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в 1% та 2,5% розчинах / В. В. Парченко та ін. *Запорозж. мед.журн.* 2009. Т. 11, № 3. С. 111–113.
120. Державна фармакопея України / ред. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Держ. підприємство «Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.
121. Державна фармакопея України / ред. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Держ. підприємство «Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
122. Державна фармакопея України / ред. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид.

Доповнення 1–4. Харків: Держ. підприємство «Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів».

123. Пат. на корисну модель 92116 Україна: А61К 31/4196 (2006.01). Ветеринарний супозиторій / Бушуєва І. В. Книш Є. Г., Панасенко О. І., Парченко В. В. № u 2014 04219; заявл. 18.04.2014 ; опубл. 25.07.2014, Бюл. № 14. 5 с.
124. Гризодуб О. І. Стандартизовані процедури валідації методик контролю якості лікарських засобів. Харків : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2016. 396 с.
125. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методов количественного определения лекарственных средств в различных лабораториях / Гризодуб А. И. и др. *Фармаком.* 2004. № 2. С. 20–34. URL: https://sphu.org/wp-content/uploads/2024/09/farmacom_2_2004.pdf
126. Стандартизованая процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / Гризобуб А. И. и др. *Фармаком.* 2004. № 3. С. 3–14. URL: https://sphu.org/wp-content/uploads/2024/09/farmacom_3_2004.pdf
127. Spectrophotometric determination of a substance trifusol in a veterinary suppository / K. H. Klosova, K. P. Miedviedieva, S. O. Vasiuk, I. V. Bushuieva. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 46–50. DOI: 10.14739/2409–2932.2020.1.198123.
128. ГНД 09–001–98. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження. Київ : Держкоммедбіопром, 1998. 75 с.
129. Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології / Н. В. Мельникова та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2010. Вип. XXIII, № 1. С. 61–63.
130. Мельникова Н. В., Пучкан Л. О., Фуклева Л. А. Встановлення параметрів фармацевтичної доступності мазі та овулів з ефірною олією чебрецю для

лікування вагінальних захворювань. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2011. Вип. XXIV, № 1. С. 96–97.

131. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з трифузолом. *Укр. журн. військової медицини*. 2023. Т. 4, № 4. С. 126–130. URL: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-126](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-126).
132. Данільченко Д. М., Парченко В. В. Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових 5-фурилзаміщених 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів. *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.). Тернопіль : ТДМУ, 2016. С. 14.
133. Ханін В. А., Бур'ян К. О., Бур'ян Г. О. Розробка методики кількісного аналізу діючих речовин вагінальних супозиторіїв «Флугедин». *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини*. 2010. Т. 5, № 3. С. 170–173.
134. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Фармакокінетичні дослідження трифузолу у вагінальних супозиторіях. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (19-20 вер. 2019 р. м. Харків). Харків, 2019. Т. 1. С. 161–162.
135. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Вплив різних чинників на кінетику всмоктування діючої речовини трифузолу. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця (м. Київ, 19-20 груд. 2023 р.). Київ, 2023. С. 328–329.
136. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Методи контролю якості вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатом. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023* : матеріали

- Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 листоп. 2023 р.). Запоріжжя, 2023. С. 72.
137. Gilbert R.O., Shin S.T., Guard C.L., Erb H.N., Frajblat M. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*. 2005;64: 1879–1888. doi: 10.1016/j.theriogenology.2005.04.022.
138. Фотіна Т. І., Фотін О. В. Профілактика ендометритів великої рогатої худоби за допомогою пробіотичних препаратів. *Вісник Сумського нац. аграрного ун-ту. Сер. Ветеринарна медицина*. Суми, 2006. Вип. 1/2 (15/16). С. 189–194.
139. Етіологія розвитку метритів у корів та методи їх лікування / Стефаник В. Ю. та ін. *Науковий вісник Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2009. Т. 11, № 3. С. 152–157.
140. Етіологія, патогенез, діагностика та методи лікування корів, хворих на метрит / Я. С. Стравський та ін. *Науково-технічний бюлетень Ін-ту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного ін-ту ветпрепаратів та кормових добавок*. 2015. Вип. 16, № 1. С. 257-264.
141. «Цефген» – сучасний піноутворюючий аерозольний препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у продуктивних тварин / І.М. Дмитрієв, С.В. Жигалюк, І.М. Лук'яник, О.А. Кацараба. *Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин* : матеріали щорічної наук.-практ. конф. молодих вчених (м. Київ, 2015 р.). Київ, 2015. С. 19–21.
142. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. Barlund C. S., Carruthers T. D., Waldner C. L., Palmer C. W. *Theriogenology*. 2008. Vol. 69. P. 714–723. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.12.005.
143. Ефективність лікування післяродового ендометриту корів аерозольним препаратом «Цефген» / Кацараба О. А. та ін. *Науковий вісник Львівського*

нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2017. Т. 19, № 82. С. 230–234.


144. Застосування ентіотропно-патогенетичної терапії при метритах у корів / Івашків Р.М. та ін. *Науковий вісник Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2012. Т. 14, № 3. С. 71–73.
145. *Bovine Reproduction* / ed by R. M. Hopper. 2nd ed. N.J.: John Wiley & Sons, 2021. 1232 p.
146. Uterine disease and its effect on subsequent reproductive performance of dairy cattle: a comparison of two cow-side diagnostic methods / Savc M. M. et al. *Theriogenology*. 2016. Vol. 86, N 8. P. 1983–1988.
147. Hematological changes before and after treatment in dairy cows with clinical and subclinical endometritis / Heidarpour M. et al. *Comp. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 23. P. 97–101.
148. Eckel E.F., Ametaj B.N. Invited review: Role of bacterial endotoxins in the etiopathogenesis of periparturient diseases of transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2016;99:5967–5990. doi: 10.3168/jds.2015-10727.
149. Sheldon I.M., Cronin J.G., Pospiech M., Turner M.L. Symposium review: Mechanisms linking metabolic stress with innate immunity in the endometrium. *J. Dairy Sci.* 2018; 101:3655–3664. doi: 10.3168/jds.2017-13135.
150. Боднар О. О. Принципи лікування ендометриту корів. *Вісник Сумського нац. аграрного ун-ту. Сер. Ветеринарна медицина*. 2006. Т. 1-2, № 15-16. С. 22–26.
151. Шарапа Г. С. Неплідність корів і телиць та боротьба з нею. Харків, 1988. 136 с.
152. Застосування біостимуляторів при акушерсько-гінекологічній патології у корів / О. О. Боднар, М. М. Желавський, С. П. Керничний, О. М. Борисенко. *Вісник Сумського НАУ*. 2003. № 10. С. 12–15.

153. Lee S.C., Jeong J.K., Choi I.S., Kang H.G., Jung Y.H., Park S.B., Kim I.H. Cytological endometritis in dairy cows: Diagnostic threshold, risk factors, and impact on reproductive performance. *J. Vet. Sci.* 2018; 19:301–308. doi: 10.4142/jvs.2018.19.2.301.
154. Любецький В. Й. Післяродовий ендометрит у корів (клініко-експериментальні дані): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук. Київ, 1998. 36 с.
155. Wagener K., Gabler C., Drillich M. A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology.* 2017; 94:21–30. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.02.005.
156. Желавський М. М. Імунобіологічні аспекти післяродового гнійно-катарального ендометриту у корів: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук. Львів, 2002. 21 с.
157. Synthesis and research of the impact of new derivatives of 4-R-3 (morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol on cultural attributes of pathogenic *M. Bovis.* / R. O. Shcherbyna et al. *Research Journal Of Pharmaceutical Biological And Chemical Sciences.* 2018. Vol. 9, N 2. P. 70–79.
158. Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows. Klosova K. G. et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences January.* 2019. Vol. 10 (1). P. 1215–1223.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ
ДОДАТОК А1



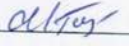
«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ТОВ Кребс Фид МД
04086, м.Київ, Шевченківський район, вул. Олени
Теліги, буд.41
Директор Биковський Д. В. 
« 23 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патент на корисну модель
(назва пропозиції для впровадження) _____
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
Автори: **І. В. Бушусва, В. В. Парченко, К. Г. Кльосова**
(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів) _____
3. Джерело інформації. Патент на корисну модель **ВНУТРІШНЬОМАТКОВИЙ ШИПУЧИЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ СУПОЗИТОРІЙ**, заяв. № у 2019 02536, № 16468/ЗУ/19 від 02.07.2019 р.
(назва, рік видання, вихідні дані тощо) _____
4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств
(назва лікувально-профілактичного закладу) _____
5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.
6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Патент на корисну модель використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		
7. Зауваження, пропозиції. Патент на корисну модель **ВНУТРІШНЬОМАТКОВИЙ ШИПУЧИЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ СУПОЗИТОРІЙ** стосується фармації та ветеринарії і може бути використаний для лікування ендометритів різної етіології у великої рогатої худоби.

Відповідальний за впровадження:

Тимошенко М. В. 

« 23 » _____ 2019 р.

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор департаменту якості та впровадження
ТОВ НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКА НАУКОВО-
ВИРОБНИЧА ФІРМА БРОВАФАРМААдреса: б-р Незалежності, 18-А, м. Бровари
Київської обл., 07400

М.В. Розпутній

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патент на корисну модель

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Автори: **І. В. Бушуєва, В. В. Парченко, К. Г. Кльосова**

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації. Патент на корисну модель **ВНУТРІШНЬОМАТКОВИЙ ШИПУЧИЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ СУПОЗИТОРІЙ**, заяв. № u 2019 02536, № 16468/ЗУ/19 від 02.07.2019 р.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Патент на корисну модель використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Патент на корисну модель **ВНУТРІШНЬОМАТКОВИЙ ШИПУЧИЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ СУПОЗИТОРІЙ** стосується фармації та ветеринарії і може бути використаний для лікування ендометритів різної етіології у великої рогатої худоби.Відповідальний за впровадження:
Заступник директора з впровадження

А.Ф. Ображей

2019 р.



ДОДАТОК АЗ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ТОВ Кребс Фид МД

04086, м.Київ, Шевченківський район, вул. Олени

Теліги, буд.41

Директор Биковський Д. В.

« 23 » 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Статті з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань розвитку і конкурентоздатності ветеринарної продукції та формування системи управління запасами ветеринарних лікарських засобів*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя***Автори: І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова**

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. Бушуєва І. В. ПИТАННЯ РОЗВИТКУ І КОНКУРЕНТОЗДАТНОСТІ ПРОДУКЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА / І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НАУКА И ОБЩЕСТВО: ПРОДУКТИВНЫЕ ПУТИ РЕАКЦИИ НА СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ» (г. Харьков, 18-20 октября 2017 г.)

2. Бушуєва І. В. ABC - I VEN - АНАЛІЗ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯК СКЛАДОВА ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЗАПАСАМИ / І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. The Third International scientific congress of scientists of Europe and Asia||. Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists "East-West" (April 19-20, 2018). Premier Publishing s.r.o. Vienna. 2018. P.290-307.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Статті використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації</i>		

7. Зауваження, пропозиції. Статті охоплює проблему розвитку і конкурентоздатності ветеринарної продукції та формування системи управління запасами ветеринарних лікарських засобів

Відповідальний за впровадження:

Тимошенко М. В.

« 23 » 08 2019 р.

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор департаменту якості та впровадження
ТОВ НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКА НАУКОВО-
ВИРОБНИЧА ФІРМА БРОВАФАРМА
Адреса: б-р Незалежності, 18-А, м. Бровари
Київська обл., 07400



М.В. Розпутній

23. 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Статті з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань розвитку і конкурентоздатності ветеринарної продукції та формування системи управління запасами ветеринарних лікарських засобів
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
Автори: **І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова**
(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. Бушуєва І. В. ПИТАННЯ РОЗВИТКУ І КОНКУРЕНТОЗДАТНОСТІ ПРОДУКЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА / І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НАУКА И ОБЩЕСТВО: ПРОДУКТИВНЫЕ ПУТИ РЕАКЦИИ НА СОВРЕМЕННЫЕ ВЫЗОВЫ» (г. Харьков, 18-20 октября 2017 г.)
2. Бушуєва І. В. АВС - I VEN - АНАЛІЗ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯК СКЛАДОВА ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЗАПАСАМИ / І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. The Third International scientific congress of scientists of Europe and

Asia]]. Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists "East-West" (April 19-20, 2018). Premier Publishing s.r.o. Vienna. 2018. P.290-307.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Статті використовуються у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Статті охоплює проблему розвитку і конкурентоздатності ветеринарної продукції та формування системи управління запасами ветеринарних лікарських засобів

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора з впровадження



А.Ф. Ображей

23. 08 2019 р.

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ТОВ Кребс Фид МД

04086, м.Київ, Шевченківський район, вул. Олени

Теліги, буд.41



Директор Биковський Д. В.

« 15 » _____ 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з виготовлення, роздрібної та оптової торгівлі ветеринарними лікарськими засобами
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Автори: І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. Бушуєва І.В. ПИТАННЯ ЗБУТУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ У ДИРЕКТИВАХ 2001/82/ЄС ЄВРОПЕЙСЬКОГО ПАРЛАМЕНТУ ТА РАДИ ПРО КОДЕКС СПІЛЬНОТИ ЩОДО ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ /І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова. Сборник статей XXVI Международной конференции «Развитие науки в XXI веке», Ч. 1, 15 августа 2017.- Харьков.- 2017.-С.49-68.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібної діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Статті охоплюють проблему збуту ветеринарних лікарських засобів.

Відповідальний за впровадження:

Тимошенко М. В. _____

« 15 » _____ 08 2019 р.

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор департаменту якості та впровадження

ТОВ «НІМЕЦЬКО-УКРАЇНЬСЬКА НАУКОВО-
ВИРОБНИЧА ФІРМА БРОВАФАРМААдреса: в-р Незалежності, 18-А, м. Бровари
Київської обл., 07400

М.В. Розпутній

23.08. 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з виготовлення, роздрібної та оптової торгівлі ветеринарними лікарськими засобами
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Автори: І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. Бушуєва І.В. ПИТАННЯ ЗБУТУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ У ДИРЕКТИВАХ 2001/82/ЄС ЄВРОПЕЙСЬКОГО ПАРЛАМЕНТУ ТА РАДИ ПРО КОДЕКС СПІЛЬНОТИ ЩОДО ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ /І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова. Сборник статей XXVI Международной конференции «Развитие науки в XXI веке», Ч. 1, 15 августа 2017.- Харьков.- 2017.-С.49-68.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібної діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Статті охоплюють проблему збуту ветеринарних лікарських засобів.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з впровадження



А.Ф. Ображей

2019 р.

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор департаменту якості та впровадження

ТОВ «НІМЕЦЬКО-УКРАЇНЬСЬКА НАУКОВО-

ВИРОБНИЧА ФІРМА БРОВАФАРМА

Адреса: Б-р Незалежності, 18-А, м. Бровари

Миколаївська обл., 07400



М.В. Розпутній

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Статті з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань профілактики та лікування ендометриту корів
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Автори: І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації

1. Бушуєва І. В. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ./ І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

2. Бушуєва І. В. ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. (1 файл 3 MB). – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Mústek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Статті використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Статті охоплює проблему питань профілактики та лікування ендометриту корів та економічної складової даного процесу.

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора з впровадження

А.Ф. Ображей

2019 р.



ДОДАТОК А8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ТОВ Кребе Фид МД

04086, м.Київ, Шевченківський район, вул. Олени
Теліги, буд.41

Директор Биковський Д. В.

« 23 » 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Статті з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань профілактики та лікування ендометриту корів

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя**Автори: : І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова**

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. Бушуєва І. В. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ./ І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

2. Бушуєва І. В. ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова. ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. (1 файл 3 MB). – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Místek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 23. 08. 2019 р.6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Статті використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Статті охоплює проблему питань профілактики та лікування ендометриту корів та економічної складової даного процесу

Відповідальний за впровадження:

Тимошенко М. В.

« 23 » 08 2019 р.

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор департаменту якості та впровадження

ТОВ «НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКА НАУКОВО-
ВИРОБНИЧА ФІРМА БРОВАФАРМААдреса: б-р Незалежності, 18-А, м. Бровари
Київської обл., 07400

М.В. Розпутній

23. 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Article Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows

Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko, and other

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет. м. Запоріжжя

Автори: *К.Г. Кльосова, І. В. Бушуєва, В.В. Парченко та др.*

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації: Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі студентів, магістрів і слухачів курсів факультету післядипломної освіти; у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 02. 09. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Фахова стаття використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Фахова стаття може бути використана студентами, представниками фармацевтичних компаній, фармацевтичними спеціалістами в аптеках, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з впровадження



А.Ф. Ображей

2019 р.

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ТОВ Кребс Фид МД

04086, м.Київ, Шевченківський район, вул. Олени

Теліги, буд.41

Директор Биковський Д. В. 

« 02 » 09 2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Article Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows

Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko, and other

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет. м. Запоріжжя

Автори: К.Г. Кльосова, І. В. Бушувєва, В.В. Парченко та др.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації: Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences
January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі студентів, магістрів і слухачів курсів факультету післядипломної освіти; у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 02. 09. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Фахова стаття використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. *Фахова стаття може бути використана студентами, представниками фармацевтичних компаній, фармацевтичними спеціалістами в аптеках, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації.*

Відповідальний за впровадження:

Тимошенко М. В. 

« 02 » 09 2019 р.

ДОДАТОК А11

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з НДР Національного
фармацевтичного університету
професор Крутський Д.В.

« 28 » 02 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. Ким запропоновано: *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРІВ / Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції. 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Ким, коли впроваджено: *Національним фармацевтичним університетом*
(назва організації)

5. Дата початку впровадження « 28 » 02 2019 р.

6. Ефективність впровадження: *використовується у розробці навчально-методичного забезпечення навчальних дисциплін спеціальності 211 Ветеринарна медицина галузі знань 21 Ветеринарна медицина з метою набуття фахових компетентностей здобувачами другого (магістерського) рівня вищої освіти.*

7. Зауваження, пропозиції. *немає*

Відповідальний за впровадження:

Гарант ОПП спеціальності Ветеринарна медицина,
доктор ветеринарних наук

Д.В. Морозенко

ДОДАТОК А12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Білозірська дільниця ветеринарної медицини
Адреса: Черкаська обл. с. Білозір'я
вул. Богдана Хмельницького 5

Завідувач Білозірською дільницею
ветеринарної медицини Атамась Д.В.
“ 18 ” 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*
Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРІВ./ Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу:*

Білозірська дільниця ветеринарної медицини

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 15. 05. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. *Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження:

“ 18 ” 05 2018р.



ДОДАТОК А13



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ветеринарна клініка «ВЕТ-ПЛЮС»

Адреса: м. Запоріжжя, вул. Михайла Гончаренка, 5

Головний лікар Шовгенюк Т. О.

« 15 » 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ./ Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «ВЕТ-ПЛЮС», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 15. 05. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. *Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження:

« 14 » 05 2018р.

ДОДАТОК А14



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ветеринарна клініка «БЕСТ»

Адреса: м. Запоріжжя, вул. Бородинська, 52-А

Головний лікар Коваленко М.С.

"10" 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛІГОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ./ Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «Бест», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 15. 05. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. *Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження:

"10" 05 2018р.

Коваленко М.С.

ДОДАТОК А15



Приватне підприємство "ПИГМАЛИОН"

71700, м.Токмак, Запорізька обл., вул. Гоголя, 62/14
 тел./ факс (061-78) 2-77-36 e-mail : buh.pigmalion@gmail.com
 код ЄДРПОУ 24904404 ІНН249044008333 № св.пл.ПДВ 12184319
 ,р/р UA 10 325365 0000000 260060009321 в АТ «КРЕДОБАНК»
 Директор І. В. Голуб'ятникова

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛГОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ./ Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ПП «Пігмаліон»

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 17. 05. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.

Відповідальний за впровадження:

Грабовенська І. А.

« 14 » 05 2018р.

ДОДАТОК А16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Адреса: Магнітне 208Головний лікар Черевач В.Л.
«18» 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. ЗапоріжжяАвтори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ. / Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу:Ветеринарна клініка ДС «СВЕТ»

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 15. 05. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<u>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</u>		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.«18» 05 2018 р.

Відповідальний за впровадження

Черевач В.Л.

ДОДАТОК А17



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ветеринарна клініка «ВетМир»

Адреса: м. Запоріжжя,
вул. Полякова, 15
Директор Мисак Дмитро Ігоревич

“ 15 ” 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*
Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ./ Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «ВетМир», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 15. 05. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. *Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження:

“ 15 ” 05 2018р.

(підпис)

Шурова О.В.

ДОДАТОК А18



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛГОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНДОМЕТРИТУ КОРИВ./ Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV міжнародної науково-практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей – К.: Центр наукових публікацій, 2018. – С 83-88.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «Друг», м. Запоріжжя

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 15. 05. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.

Відповідальний за впровадження:

« 10 » 05 2018р.

(Handwritten signature)

Лаврухін Р.В.

ДОДАТОК А19

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Професор з ННП Національного
 фармацевтичного університету
 професор Катуських Т.В.

« 28 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. Ким запропоновано: *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: : Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРІВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Ким, коли впроваджено: *Національним фармацевтичним університетом*
 (назва організації)

5. Дата початку впровадження « 28 » _____ 2019 р.

6. Ефективність впровадження: *використовується у розробці навчально-методичного забезпечення навчальних дисциплін спеціальності 211 Ветеринарна медицина галузі знань 21 Ветеринарна медицина з метою набуття фахових компетентностей здобувачами другого (магістерського) рівня вищої освіти.*

7. Зауваження, пропозиції. *немає*

Відповідальний за впровадження:

Гарант ОПП спеціальності Ветеринарна медицина,
 доктор ветеринарних наук

 Д.В. Морозенко

ДОДАТОК А20

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Білозірська дільниця ветеринарної медицини
Адреса: Черкаська обл. с. Білозір'я
вул. Богдана Хмельницького 5

Завідувач Білозірською дільницею
ветеринарної медицини Атамась Д.В.

“ 10 ” 04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Автори: : Кльосова К. Г., Бушугєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine. Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу:

Білозірська дільниця ветеринарної медицини

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 10. 04. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.

Відповідальний за впровадженням

“ 10 ” 04 2018 р.



ДОДАТОК А21



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ветеринарна клініка «ВЕТ-ПЛЮС»
 Адреса: м. Запоріжжя, вул. Михайла
 Гончаренка, 5

Головний лікар Шовгенюк Т. О.
 « 07 » 04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: : Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «ВЕТ-ПЛЮС», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 10. 04. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. *Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження:

« 08 » 04 2018 р.

ДОДАТОК А22



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ветеринарна клініка «БЕСТ»

Адреса: м. Запоріжжя, вул. Бородинська, 52-А

Головний лікар Коваленко М.С.

"04" _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: : Кльосова К. Г., Бушусва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛІГОВИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРІВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «Бест», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 10. 04. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. Зауваження, пропозиції. *Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження:

"10" 04 2018 р.

Коваленко М.С.

ДОДАТОК А23

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Адреса: Цаплина 208
 Головний лікар Цереваць В.Ч.
 « 10 » 04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina – Electron. txt. d – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Mústek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу:*

Ветеринарна клініка DeJvet

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 10. 04. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. *Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження

Цереваць

« 10 » 04 2018 р.



ДОДАТОК А24



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ветеринарна клініка «ВетМир»

Адреса: м. Запоріжжя,
вул. Полякова, 15
Директор Мисак Дмитро Ігоревич

“ 10 ” 04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
Автори: Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛГОВИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «ВетМир», м. Запоріжжя

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 10. 04. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

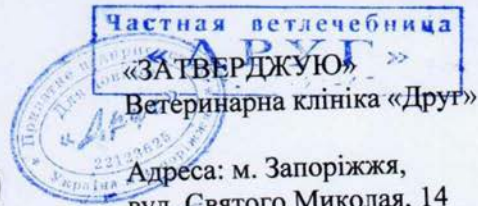
7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.

Відповідальний за впровадження:

“ 10 ” 04 2018 р.

Мисак Дмитро Ігоревич

ДОДАТОК А25



Адреса: м. Запоріжжя,
вул. Святого Миколая, 14
Головний лікар Лаврухін Р. В.
" 09 " 04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*
Автори: : Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «Друг», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 10. 04. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. Зауваження, пропозиції. *Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.*

Відповідальний за впровадження:

" 08 " 04 2018 р.

ДОДАТОК А26



Приватне підприємство "ПИГМАЛИОН"

71700, м.Токмак, Запорізька обл., вул. Гоголя, 62/14
 тел./ факс (061-78) 2-77-36 e-mail : buh.pigmalion@gmail.com
 код ЄДРПОУ 24904404 ІНН249044008333 № св.пл.ПДВ 12184319
 ,р/р UA 10 325365 0000000 260060009321 в АТ «КРЕДОБАНК»
 Директор І. В. Голуб'ятникова

" 10 " 04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Автори: : Кльосова К. Г., Бушуєва І. В.

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ЕНДОМЕТРИТІВ КОРИВ / ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Mústek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018., P. 137-142.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ПП «ПИГМАЛИОН»

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 10. 04. 2018 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів.

Відповідальний за впровадження:

Жук О. П.

" 10 " 04 2018 р.

ДОДАТОК А27

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з НІР Національного
фармацевтичного університету
професор Крутьких І.В.

« 28 » 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. Ким запропоновано: *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: *Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko*

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Ким, коли впроваджено: *Національним фармацевтичним університетом*

(назва організації)


5. Дата початку впровадження « 28 » 02 2019 р.

6. Ефективність впровадження: *використовується у розробці навчально-методичного забезпечення навчальних дисциплін спеціальності 211 Ветеринарна медицина галузі знань 21 Ветеринарна медицина з метою набуття фахових компетентностей здобувачами другого (магістерського) рівня вищої освіти.*

7. Зауваження, пропозиції. *немає*

Відповідальний за впровадження:

Гарант ОПП спеціальності Ветеринарна медицина,
доктор ветеринарних наук

 Д.В. Морозенко

ДОДАТОК А28

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Білозірська дільниця ветеринарної медицини
Адреса: Черкаська обл. с. Білозір'я
вул. Богдана Хмельницького 5

Завідувач Білозірською дільницею
ветеринарної медицини Агамась Д.В.
« 24 » 02 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шпичучих супозиторіїв.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*
Автори: Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko
(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.
Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу:*
Білозірська дільниця ветеринарної медицини
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 27. 02. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. Зауваження, пропозиції. *Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шпичучих супозиторіїв.*

Відповідальний за впровадження:



А.В. Агамась

« 24 » 02 2019 р.

ДОДАТОК А29



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ветеринарна клініка «БЕСТ»

Адреса: м. Запоріжжя, вул. Бородинська, 52-А

Головний лікар Коваленко М.С.

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

Автори: Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «Бест», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 27. 02. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. Зауваження, пропозиції. *Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.*

Відповідальний за впровадження:

Коваленко М.С.

" 25" 02 2019 р.

ДОДАТОК А30



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ветеринарна клініка «ВЕТ-ПЛЮС»
Адреса: м. Запоріжжя, вул. Михайла Гончаренка, 5

Головний лікар Шовгенюк Т. О.
« 15 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*
Автори: Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «ВЕТ-ПЛЮС», м. Запоріжжя*

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 27. 02. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. Зауваження, пропозиції. *Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.*

Відповідальний за впровадження:

« 15 » _____ 2019 р.

ДОДАТОК АЗ1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Адреса: Кадишове 2 а/вГоловний лікар Черевань В.М.
«24» 02 2019 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. *Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових штучних супозиторіїв.*

(назва пропозиції для впровадження)

2. *Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*Автори: Хенія G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. *Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу:* Ветеринарна лікарня ЖДДС УжГ

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 27. 02. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
<i>Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами</i>		

7. Зауваження, пропозиції. *Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових штучних супозиторіїв.*

Відповідальний за впровадження

Черевань«24» 02 2019 р.

ДОДАТОК А32



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ветеринарна клініка «ВетМир»

Адреса: м. Запоріжжя,
вул. Полякова, 15
Директор Мисак Дмитро Ігоревич

« 24 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шпичучих супозиторіїв.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
Автори: Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.
Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «ВетМир», м. Запоріжжя

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 27. 02. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шпичучих супозиторіїв.

Відповідальний за впровадження:

« 24 » _____ 2019 р.

Шурженко А.В.
Роско

ДОДАТОК АЗЗ



Ветеринарна клініка «Друг»

Адреса: м. Запоріжжя,
вул. Святого Миколая, 14
Головний лікар Лаврухін Р. В.

“ 25 ” 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
Автори: Хеніуа G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ветеринарного лікарського закладу: Ветеринарна клініка «ДРУГ», м. Запоріжжя

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 27. 02. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.

Відповідальний за впровадження:

“ 25 ” 02 2019 р.

Лаврухін Р. В.

ДОДАТОК А34



Приватне підприємство "ПИГМАЛИОН"

71700, м.Токмак, Запорізька обл., вул. Гоголя, 62/14
 тел./ факс (061-78) 2-77-36 e-mail : buh.pigmalion@gmail.com
 код ЄДРПОУ 24904404 ІНН249044008333 № св.пл.ПДВ 12184319
 ,р/р UA 10 325365 0000000 260060009321 в АТ «КРЕДОБАНК»
 Директор І. В. Голуб'ятникова

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги з питань лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
 Автори: Xeniya G Klosova, Inna V Bushueva, Volodymyr V Parchenko
 (установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows / Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences .January – February 2019 .10(1) Page No. 1215-1223.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі ПП «Пігмаліон»
 (назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 27. 02. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття для використання ветеринарними та фармацевтичними спеціалістами		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему лікування післяпологових ендометритів великої рогатої худоби із застосуванням ветеринарних внутрішньо маткових шипучих супозиторіїв.

Відповідальний за впровадження:
 Жук О. П.

“ 28 ” 02 2019 р.

ДОДАТОК А35



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ТОВ Кребе Фид МД

04086, м.Київ, Шевченківський район, вул. Олени
Теліги, буд.41

Директор Биковський Д. В.

« 12 » 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя**Автори: І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова**

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. Бушуєва І.В. ДИРЕКТИВИ 2001/82/ЄС ЄВРОПЕЙСЬКОГО ПАРЛАМЕНТУ ТА РАДИ ПРО КОДЕКС СПІЛЬНОТИ ЩОДО ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПИТАНЬ ВОЛОДІННЯ, ДИСТРИБУЦІЇ ТА ВІДПУСКУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ./ І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова Матеріали III Міжнародної конференції «Інновації в сучасній науці», Ч. 1, 31 липня 2017.- Київ.- 2017.-С.76-82.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 02. 09. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів.

Відповідальний за впровадження:

Тимошенко М. В.

« 02 » 09 2019 р

ДОДАТОК А36

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор департаменту якості та впровадження

ТОВ «НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКА НАУКОВО-

ВИРОБНИЧА ФІРМА БРОВАФАРМА

Адреса: вул. Незалежності, 18-А, м. Бровари

Київська область, м. Бровари, вул. Незалежності, 07400



М.В. Розпутній

09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стаття з надання інформаційної допомоги фармацевтичним фахівцям з питань володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя**Автори: І. В. Бушуєва, К. Г. Кльосова**

(установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів)

3. Джерело інформації.

1. Бушуєва І.В. ДИРЕКТИВИ 2001/82/ЄС ЄВРОПЕЙСЬКОГО ПАРЛАМЕНТУ ТА РАДИ ПРО КОДЕКС СПІЛЬНОТИ ЩОДО ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПИТАНЬ ВОЛОДІННЯ, ДИСТРИБУЦІЇ ТА ВІДПУСКУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ./ І. В. Бушуєва, К.Г. Кльосова Матеріали III Міжнародної конференції «Інновації в сучасній науці», Ч. 1, 31 липня 2017.- Київ.- 2017.-С.76-82.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити до використання в роботі фармацевтичних підприємств

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження: з 02. 09. 2019 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	Розробників	установи, що впроваджує
Стаття використовується у практичній діяльності фармацевтичних фірм з виробництва, оптової та роздрібною діяльності ветеринарних лікарських засобів, фармацевтичними спеціалістами, провізорами-інтернами, слухачами курсів удосконалення кваліфікації		

7. Зауваження, пропозиції. Стаття охоплює проблему володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з впровадження



А.Ф. Ображей

09 2019 р.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (статті):

1. Klosova K. H. Spectrophotometric determination of a substance trifusol in a veterinary suppository / K. H. Klosova, K. P. Miedviedieva, S O. Vasiuk, I. V. Bushuieva // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, №1(32). С. 46–50. DOI: 10.14739/2409–2932.2020.1.198123 (Публікація у фаховому виданні, категорія Б), (0,36 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Медведєва К. П., Васюк С. О. – концепція та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті);

2. Кльосова К. Г Вивчення впливу поверхнево–активних речовин на вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв / К. Г. Кльосова, І. В. Бушуєва, С. А. Гладишева // *Фармацевтичний журнал*, 2020, Т. 75, № 4. С. 88–93. DOI: 10.32352/0367–3057.4.20.09 (Публікація у фаховому виданні, категорія Б), (0,36 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Гладишева С. А. – дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – концепція дослідження, допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті);

3. Bushuieva I. V. Influence of the Carrier type and Surfactants on the Trifuzole Emission from Veterinary Intrauterine Suppositories / I. V. Bushuieva, K. G. Klyosova, V. V. Parchenko at al. // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. Vol.:13, Issue: 11, November, 2020. P. 5407–5410. DOI: 10.5958/0974–360X.2020.00945.2 (Публікація у Scopus, Q2), (0,36 друк. арк.). (Дисертантом

визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Парченко В. В. – концепція та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Гудзенко О. П. – дизайн дослідження; Гутий Б. В. – остаточне затвердження статті; Полова Ж. М. – дизайн дослідження; Ольховська А. Б. – аналіз та інтерпретація даних; Михайлюк Є. О. – дизайн дослідження; Курінний А. В. – допомога у статистичній обробці даних; Гладішева С. А. – пошук літературних джерел інформації; Одинцова В. М. – допомога у статистичній обробці даних);

4. Klosova K., Bushueva I., Parchenko V. at al. Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* January –2019. 10(1) Page No. 1215–1223. (доступно на: [chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.rjpbcs.com/pdf/2019_10\(1\)/\[157\].pdf](chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.rjpbcs.com/pdf/2019_10(1)/[157].pdf)) (Публікація у іноземному виданні), (0,36 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Парченко В. В. – концепція та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Щербина Р. О. – допомога у статистичній обробці даних; Самура Т. О. – пошук літературних джерел інформації; Губенко І. Я. – пошук літературних джерел інформації; Гутий Б. В. – остаточне затвердження статті; Харів І. І. – аналіз та інтерпретація даних);

5. Klosova K., Bushueva I. Modern condition and prospects for the development of the inner national veterinary market for veterinary drugs for the gynecological diseases of animals / *Znanstvena misel journal* The journal is registered and published in Slovenia. 2019. №32. Vol.1 P. 14–19. (доступно на: <http://www.znanstvena-journal.com/wp-content/uploads/2020/10/Znanstvena->

[misel-journal-%E2%84%9632-2019-Vol-1.pdf](#)). (Публікація у виданні ОЕСР та/або ЄС), (0,46 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних та їх інтерпретація, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Бушуєва І. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті);

6. Klosova K., Bushueva I. Application of combination of ABC–XYZ analysis in the management of the logistic flows of veterinary medicines / *Magyar Tudományos Journal, Hungarian*, Budapest, № 29 (2019). P. 30– 35. (доступно на: https://zsmu-my.sharepoint.com/personal/bushujeva_i_v_mphu_edu_ua/_layouts/15/onedrive.aspx?id=%2Fpersonal%2Fbushujeva%5Fi%5Fv%5Fmphu%5Fedu%5Fua%2FDocuments%2Fdis%20Klosova%2FMagyar%5F%E2%84%9629%2Epdf&parent=%2Fpersonal%2Fbushujeva%5Fi%5Fv%5Fmphu%5Fedu%5Fua%2FDocuments%2Fdis%20Klosova&ga=1) (Публікація у виданні ОЕСР та/або ЄС), (0,46 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних та їх інтерпретація, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Бушуєва І. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті);

7. Кльосова К. Г. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з труфузолом / К.Г. Кльосова, І. В. Бушуєва // *Український журнал військової медицини*, 2023, Т. 4, № 4. С. 126–130. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-126](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-126) (Публікація у Scopus), (0,46 друк. арк.). (Дисертантом визначено завдання дослідження, проведено обробку й узагальненні одержаних даних та їх інтерпретація, пошук літературних джерел інформації, участь у підготовці статті до друку; Бушуєва І. В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. ABC – і VEN – аналіз ветеринарних лікарських засобів як складова формування системи управління запасами / *The Third International scientific congress of scientists of Europe and Asia*. *Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists «East–West»* (April 19–20, 2018). Premier Publishing s.r.o. Vienna. 2018, P. 290–307. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);

9. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Профілактика та лікування післяпологових ускладнень ендометриту корів. Збірник центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами IV Міжнародної науково–практичної конференції 2 частина: «Інноваційні підходи і сучасна наука», м. Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). – К.: Центр наукових публікацій, 2018, С. 83–88. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);

10. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Економічна ефективність заходів при лікуванні і профілактиці післяпологових ендометритів корів. *Advances of science: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018, P. 137–142.* (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);

11. Кльосова К. Г. Фармакокінетичні дослідження трифузолу у вагінальних супозиторіях / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. // *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*. Матеріали

науково–практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20–й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України. 19–20 вересня 2019 р. м. Харків, Том 1, С. 161–162. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, Парченко В. В. – остаточне затвердження тез);

12. Кльосова К. Г. Біологічна активність похідних 1,2,4–триазолу / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В., Парченко В. В. // Матеріали Міжнародної студентської науково–практичної конференції «Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до європейських пріоритетів», м. Львів, 23–24 листопада 2023 року, С. 64–65. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, Парченко В. В. – остаточне затвердження тез);

13. Кльосова К. Г. Методи контролю якості вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2–(5–(фуран–2–іл)–4–феніл–1,2,4–триазол–3–ілтіо)ацетатом / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. // Матеріали всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023», м. Запоріжжя, 23–24 листопада 2023 року, С. 72. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез);

14. Кльосова К. Г. Вплив різних чинників на кінетику всмоктування діючої речовини трифузолу / Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. // Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук. – практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25–річчю фармацевт. ф–ту Нац. мед. ун–ту імені О. О. Богомольця. м. Київ, 19–20 грудня 2023 р.– С. 328–329. (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено

концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

15. Бушуєва І. В., Кльосова К. Г. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 88207 від 06.05.2019 р., Україна. Науковий твір «Question of sales of veterinary medicines in directive 2001/82 / ec of the european parliament and of the council on the community commodity for veterinary medicines» (свідоцтво видано Міністерством економічного розвитку і торгівлі України). (Дисертантом визначено завдання дослідження, здійснено пошук літературних джерел інформації, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – остаточне затвердження).*

16. Бушуєва І. В. Кльосова К. Г. *«Виготовлення внутрішньоматкового ветеринарного шипучого супозиторію» (Інформаційний матеріал, затверджений ПК «Фармація» МОЗ та НАН України, протокол № 106 від 26 березня 2019). (Дисертантом визначено завдання дослідження, визначено концепцію та дизайн дослідження; Бушуєва І. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження).*

17. Патент на корисну модель *«Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій» (Бушуєва І. В., Парченко В. В., Кльосова К. Г.) № документу – 136849. Патент опубліковано 25.09.2019, бюл. № 17/2019. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1374746/> (Дисертантом визначено завдання дослідження, визначено концепцію та дизайн дослідження; Парченко В. В. – допомога у статистичній обробці даних, Бушуєва І. В. – остаточне затвердження).*

ДОДАТОК В
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (тези, доповіді):

1. Всеукраїнська науково–практична конференція: *«Активізація процесів гуманізації та соціалізації в суспільстві і їх вплив на бізнес–середовище»* Міжнародний університет бізнесу і права, м. Херсон, Херсонський національний технічний університет 17 квітня 2019 року. (усна доповідь на тему: *«Застосування комбінації ABC–XYZ–аналізу в управлінні логістичними потоками ветеринарних лікарських засобів»*).
2. Международная научно–практическая конференция *«Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика»*, посвященная 40–летию Южно–Казахстанской медицинской академии, Республика Казахстан, г. Шымкент, 11–12 октября 2019 год. (публікація тез, усна доповідь на тему: *«Лицензиаты украинского рынка ветеринарных препаратов и ветеринарной практики»*).
3. Науково–практична конференція молодих вчених *«Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин»* 09 липня 2020 року м. Київ, Національна академія аграрних наук України, Інститут ветеринарної медицини. (усна доповідь на тему: *«Лікування вагінальних патологій великої рогатої худоби за допомогою шипучих внутрішньоматкових супозиторіїв з трифузолом»*).
4. Міжнародна студентська науково–практична конференція *«Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до європейських пріоритетів»*, м. Львів, 23–24 листопада 2023 року. (публікація тез, усна доповідь на тему: *«Біологічна активність похідних 1,2,4–триазолу»*).
5. Всеукраїнська науково–практична конференція з міжнародною участю *«Запорізький фармацевтичний форум – 2023»*, 23–24 листопада 2023 року, м. Запоріжжя. (публікація тез, усна доповідь на тему: *«Методи контролю*

якості вагінальних супозиторіїв з піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом»).

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю: *«Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку»*, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, 19–20 грудня 2023 року. *(публікація тез, усна доповідь на тему: «Маркетингові дослідження ветеринарного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми»).*

ДОДАТОК Г

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА
УКРАЇНИ

ТОВ «НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ВИРОБНИЧА
ФІРМА «БРОВАФАРМА»



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор департаменту якості та
впровадження

БРОВАФАРМА

Ідентифікаційний код

М.В. Розпутній
2019 р.

ЛАБОРАТОРНИЙ РЕГЛАМЕНТ

на виготовлення і контроль препарату
імуномодулюючої дії шипучий внутрішньоматковий
супозиторій з трифузолом
(дослідно-виробничі серії)

Бровари-2019

ДОДАТОК Д



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор департаменту якості і
впровадження, к.с.-г. н.
БРОВАФАРМА
Розпутний М.В.
Розпутний М.В.

Заявник, країна **ТОВ «БРОВАФАРМА», Україна**
Виробник, країна **Україна, ТОВ «БРОВАФАРМА»**

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
«СУПОЗИТОРІЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИЙ»

супозиторій (10 мг/г) по 10,0 г в блістерах №20

Продовж. дод. Д

Склад

Діюча речовина:

Піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат – 10 мг/г

Допоміжні речовини:лаурилсульфат натрію,
супозиторна основа.

СПЕЦИФІКАЦІЯ

№ з/п	Найменування показника	Допустимі межі	Методи контролю
1.	Опис	Безбарвний або майже безбарвний однорідний супозиторій	п. 1, Візуально
2.	Однорідність маси	2.1. На зрізі не повинно бути вкрапель. На поздовжньому зрізі може бути повітряний стрижень або поглиблення 2.2. Середня маса $9,5 \pm 10,5$	2.1 п. 2, ДФУ 2.9.5 2.2 п.2 ДФУ 2.9.28
3.	Розчинність	Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм	п.3, ДФУ 2.9.3
4.	Розпадання супозиторію	Через 60 хв	п.4, ДФУ 2.9.1
5.	Однорідність вмісту діючої речовини	Вміст діючої речовини повинен бути однорідним	п.5, ДФУ 2.9.6
6.	Стерильність	Препарат має бути стерильним	п.6, ДФУ, 2.6.1, N
7.	Мікробіологічна чистота	Відсутність будь-яких штамів мікроорганізмів та грибів.	п.7, ДФУ, 2.6.1 N

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Опис.

Безбарвний або майже безбарвний однорідний супозиторій

2. Однорідність маси.

2.1. Тест проводять для кожного супозиторію з серії. Обережно проводять два розрізи вздовж і впоперек. Супозиторій має витримувати вимоги ДФУ 2.9.5

Продовж. дод. Д

2.2. 20 супозиторіїв відбирають за статистично обгрунтованою схемою, зважують кожен окремо і розраховують середню масу. Препарат має відповідати вимогам ДФУ 2.9.28

3. Розчинність .

Препарат має бути розчинним (ДФУ 2.9.3).

4. Розпадання супозиторію (ДФУ 2.2.2).

Супозиторій повністю повинен розпадатись за 60 хвилин (ДФУ 2.9.1)

5. Вміст діючої речовини повинен бути однорідним.

Вміст діючої речовини повинен бути однорідним (ДФУ 2.9.6)

6. Стерильність.

Препарат має бути стерильним.

Випробування проводять відповідно до вимог (ДФУ, 2.6.1, N)

7. Мікробіологічна чистота

Відсутність будь-яких штамів мікроорганізмів та грибів (ДФУ, 2.6.1 N)

Упаковка

По 5 супозиторій у блістері, 4 блістери разом з інструкцією в картонній коробці.

Маркування

Повинно відповідати графічному зображенню первинної і вторинної упаковки.

Умови зберігання

При температурі не вище 5°C.

Термін придатності

2 роки

Уповноважена (кваліфікована)
особа ТОВ «БРОВАФАРМА»

І.А. Шихевич



ДОДАТОК Е

ВСК «Злагода»
с. Пальчиківка
Полтавського району
Полтавської області



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ВСК «Злагода»

Масляк О.В.

8 грудня 2017 р.

А К Т

виробничого випробування суппозиторіїв внутрішньоматкових «Трифузол»

Ми, що нижче підписалися, завідувач кафедри хірургії та акушерства Полтавської державної аграрної академії, професор Киричко Б.П., аспірант кафедри хірургії та акушерства Полтавської державної аграрної академії Гиренко І.В., лікар ветеринарної медицини ВСК «Злагода» Полтавського району Полтавської області Сьомик В.А. склали даного акта про те, що в період із 27 листопада по 08 грудня 2017 року в умовах молочно-товарної ферми ВСК «Злагода» нами проведено виробниче випробування суппозиторіїв внутрішньоматкових «Трифузол».

Мета дослідження – встановити вплив активної субстанції піперидинію 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату у формі суппозиторіїв на перебіг запальних процесів ендометрію у корів.

Для реалізації поставленої мети було сформовано дослідну групу з корів, хворих на хронічний катаральний ендометрит. В анамнезі тварини були безплідними, загальні клінічні ознаки відсутні, із родових шляхів періодично виділяється слизовий ексудат. Клінічним дослідженням встановлено наявність непрозорої слизі з домішками катарального випоту. Канал шийки матки відкритий на один-два пальці. Слизова оболонка шийки матки збільшена.

Продовж. дод. Е

З лікувальною метою хворим тваринам через канал шийки матки вводили суппозиторії з піперединієм 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом по дві «свічки» з інтервалом 24 години (4-5 разів). Для посилення моторики матки внутрішньом'язево вводили окситоцин (30 ОД) п'ять днів підряд. Як засіб патогенетичної терапії застосовували внутрішньоаортальне введення 0,5 % розчину новокаїну (200 мл) у комбінації з трифузолом (1 мл / 20 кг) однократно. У подальшому продовжували вводити трифузол внутрішньом'язево (1 мл / 20 кг).

До лікування та в кінці терапевтичного курсу проводили відбір зразків крові з *v. jugularis ext.* для загального клінічного аналізу та розгорнутого біохімічного дослідження. Для порівняння проводили відбір крові від такої ж кількості клінічно здорових корів.

Результати загального та розгорнутого біохімічного аналізів крові наведені в табл. 1, 2.

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників крові корів

Показники		Клінічно здорові корови	Корови, хворі на ендометрит, до лікування	Корови, хворі на ендометрит, після курсу лікування
Гемоглобін, г/л		91,67±6,30	90,00±8,40	100,0±4,2
Еритроцити, Т/л		3,40±0,08	3,37±0,08	3,40±0,12
Кольоровий показник		0,81±0,03	0,80±0,04	0,83±0,02
Лейкоцити, Г/л		5,60±0,25	7,80±0,63	7,80±0,25
ШОЕ, мм		3,00±0,84	3,30±0,42	3,30±0,42
Нейтрофіли	Мієлоцити, %	-	-	-
	Метамієлоцити, %	-	-	-
	Паличкоядерні, %	3,67±0,42	1,67±0,42	3,30±1,26
	Сегментоядерні, %	45,00±5,46	43,67±6,72	41,00±4,20
Еозинофіли, %		6,33±0,42	6,67±0,84	4,30±0,84
Базофіли, %		-	-	-
Лімфоцити, %		36,30±3,78	41,00±2,94	45,00±3,36
Моноцити, %		8,67±2,52	7,00±2,52	6,30±1,26

Продовж. дод. Е

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників крові корів

№ з/п	Показники	Клінічно здорові корови	Корови, хворі на ендометрит, до лікування	Корови, хворі на ендометрит, після курсу лікування
1	Альбумін, г/л	34,00±1,68	33,30±1,26	32,30±2,10
2	Загальний білок, г/л	74,67±1,68	71,30±4,20	81,30±6,30
3	Лужна фосфатаза, Мо/л	167,00±19,74	253,30±61,76	203,30±23,94
4	АлАт, Мо/л	22,30±5,46	17,67±3,78	19,00±4,20
5	АсАт, Мо/л	70,67±12,60	47,00±10,08	43,30±12,60
6	ЛДГ, Мо/л	2508,0±257,9	1930,00±115,96	1921,00±72,68
7	ГГТП, Мо/л	31,00±7,56	27,00±2,52	30,00±2,10
8	Креатинин, мкмоль/л	129,30±15,96	110,30±7,98	134,70±6,30
9	Сечовина, ммоль/л	2,57±0,34	4,50±0,34	3,50±1,26
10	Глюкоза, ммоль/л	2,46±0,54	3,43±0,34	3,36±0,25
11	Холестерол, ммоль/л	4,57±1,61	5,80±0,59	5,59±0,50
12	Тригліцериди, ммоль/л	0,79±0,09	0,45±0,01	0,46±0,03
13	α-Амілаза, Мо/л	22,67±6,72	48,30±17,64	37,67±12,60
14	Білірубін загальний, мкмоль/л	23,30±5,04	20,00±0,84	24,30±2,10
15	Білірубін прямий	7,30±2,94	5,00±0,84	8,30±2,10
16	Білірубін непряний	16,00±2,10	15,00±0,01	16,0±0
17	Тимолова проба, од.	1,37±0,12	1,20±0,08	1,67±0,25
18	Сечова кислота, мкмоль/л	19,30±4,62	29,67±4,62	39,67±9,66
19	Неорганічний фосфор, ммоль/л	1,24±0,25	1,39±0,22	1,43±0,14
20	Кальцій, ммоль/л	2,4±0,1	2,32±0,06	2,34±0,15
21	С-реактивний білок	негативний	негативний	негативний
22	Титр АСЛО, од.	< 250 од.	< 250 од.	< 250 од.
23	Серомукоїд, од.	0,126±0,004	1,60±0,017	1,116±0,008
24	Ревмофактор	негативний	негативний	негативний
25	Альбуміни, %	45,50±1,26	46,80±1,13	40,23±5,50
26	Глобуліни, %	54,50±1,26	53,20±1,13	59,77±5,50
27	Коефіцієнт Альб./Глоб.	0,83±0,04	0,88±0,04	0,68±0,15

Висновки.

1. Внутрішньоматкове застосування суппозиторіїв з піперидинієм 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом не чинить негативного впливу на клінічні показники корів, основні показники крові та показники

Продовж. дод. Е

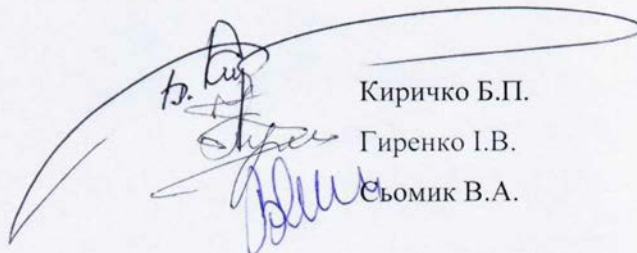
продуктивності. Суппозиторії є безпечними, не погіршують якість отриманої продукції.

2. Застосування піперидинію 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетату у формі внутрішньоматкових суппозиторіїв (2 шт. з інтервалом 24 години, п'ять днів) за хронічного катарального ендометриту в корів у комплексі із засобами патогенетичної і замісної терапії дозволяє покращити перебіг патологічного процесу й окремі показники крові. Зокрема спостерігається зменшення, або припинення періодичного виділення слизового ексудату, відмічається тенденція до зменшення просвіту каналу шийки матки. Помічена тенденція до збільшення вмісту гемоглобіну, загального білка (за рахунок підвищення питомої ваги глобулінів), тенденція до нормалізації активності ферментів – аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази, α -амілази.

Акт складено у трьох примірниках.

Підписи:

- 1.
- 2.
- 3.



Киричко Б.П.
Гиренко І.В.
Сьомик В.А.

ДОДАТОК Ж



Продовж. дод. Ж

UA 136849 U

Корисна модель належить фармації та ветеринарії і може бути використана для лікування ендометритів різної етіології у великої рогатої худоби.

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

Відомий ветеринарний супозиторій [патент України № 92116, МПК (2014.01) А61К 31/4198, опубл. 25.07.2014, бюл. № 14], який містить супозиторну основу і активну речовину. Як активну речовину супозиторій містить морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат.

Супозиторій використовують у лікуванні та профілактиці акушерсько-гінекологічних захворювань великої рогатої худоби.

Хоча цей засіб і має певну протизапальну та противірусну активність, однак після курсу лікування тварин на гнійно-катаральний та післяпологовий ендометрит із застосуванням зазначених ветеринарних супозиторіїв виникає необхідність додаткового курсу лікування, а саме: додавання до їх вітамінних преміксів, проведення протиалергічного та, в деяких випадках, протигрибкового курсу лікування.

Крім цього, зважаючи на склад супозиторіїв - діючої речовини та супозиторної основи, при вагінальному введенні неможливо досягти рівномірного розподілення діючої речовини по всій слизовій оболонці піхви хворої тварини.

Спільними суттєвими ознаками аналога та корисної моделі, що заявляється, є наступні: наявність у складі супозиторію похідного 1,2,4-триазолу як активної речовини, наявність супозиторної основи.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення внутрішньоматкового ветеринарного супозиторію шляхом використання більш ефективної активної речовини та піноутворювача у її складі, що забезпечить підвищення ефективності засобу, і, внаслідок цього ефективності лікування запальних захворювань статеві сфери у великої рогатої худоби.

Поставлена задача вирішується тим, що внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій містить супозиторну основу і похідне 1,2,4-триазолу, як активну речовину. Як активну речовину супозиторій містить піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат та додатково піноутворювач лаурилсульфат натрію, при наступному співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	0,9-1,1
лаурилсульфат натрію	0,15-0,25
супозиторна основа	решта

Використання піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату як активної речовини у складі шипучого супозиторію забезпечує підвищення терапевтичної ефективності при лікуванні зокрема гнійно-катаральних післяпологових ендометритів у корів порівняно з відомими засобами. Його використання дозволяє покращити перебіг патологічного процесу й окремі показники крові. Спостерігається зменшення або припинення періодичного виділення слизового ексудату, відмічається тенденція до зменшення просвіту каналу шийки матки, збільшення вмісту гемоглобіну, загального білка, нормалізації активності ферментів - аланінамінотрансферази, гаммаглутамілтранспептидази, α -амілази.

Піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат є нетоксичним, не викликає побічних ефектів. Експериментальним шляхом встановлене оптимальне співвідношення інгредієнтів у супозиторії.

Як супозиторну основу використовують гідрофільну основу (наприклад поліетиленгліколь та ін.).

Ведення лаурилсульфату натрію до складу супозиторію дозволяє підвищити клінічний ефект від використання пропонованого засобу внаслідок того, що при розплавленні засобу він починає пінитися, зростати у об'ємі та займати у такому вигляді всю порожнину матки тварини, і таким чином, розподіляти активну речовину рівномірно по всій внутрішній поверхні матки.

Супозиторії виготовляють у вигляді вагінальних свічок у формі циліндра щільної консистенції, масою наприклад 10 г.

Продовж. дод. Ж

UA 136849 U

Шипучі супозиторії одержують із твердої високополімерної водорозчинної речовини, піноутворювача, що утворює піну при розчиненні супозиторіїв у водному середовищі, наступним чином.

Всі маніпуляції з приготування супозиторіїв проводять в стерильних умовах. Зважену кількість супозиторної маси, наприклад поліетиленгліколю (ПЕГ) (5,0 г), розплавляють в порцеляновій ступці, потім до частини розплавленої основи додають піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату. Окремо змішують решту основи з лаурилсульфатом натрію. Потім до розплавленої суміші ПЕГ і діючої речовини додають суміш ПЕГ з піноутворювачем. Потім до отриманої маси додають решту основи до отримання маси одного супозиторію 10 г. Масу поміщають в спеціальні форми для отримання супозиторіїв методом виливання. Після застигання отримують супозиторії циліндричної форми, блідо-кременого кольору і однорідної структури.

Приклад.

Заявлений супозиторій був досліджений у Полтавській державній аграрній академії та випробуваний при лікуванні хронічного катарального ендометриту корів в умовах молочно-товарної ферми ВСК "Злагода".

Було сформовано дослідну групу з корів, хворих на хронічний катаральний ендометрит. В анамнезі тварини були безплідними. Із родових шляхів періодично виділяється слизовий ексудат. Клінічним дослідженням встановлено наявність непрозорої слизи з домішками катарального випоту. У тварин канал шийки матки відкритий на один-два пальці. Слизова оболонка шийки матки збільшена.

З лікувальною метою хворим тваринам через канал шийки матки вводили супозиторії з піперидинієм 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом по два супозиторія з інтервалом 24 години (4-5 разів). Для посилення моторики матки внутрішньом'язово вводили окситоцин (30 ОД) п'ять днів підряд. Як засіб патогенетичної терапії застосовували внутрішньовортальне введення 0,5 % розчину новокаїну (200 мл) у комбінації з піперидинієм 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом (1 мл / 20 кг) однократно.

До лікування та в кінці терапевтичного курсу проводили відбір зразків крові з v. jugularis ext. для загального клінічного аналізу та розгорнутого біохімічного дослідження. Для порівняння проводили відбір крові від такої ж кількості клінічно здорових корів. Результати досліджень наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка діагностичних показників крові корів

Показники	Клінічно здорові корови	Корови, хворі на ендометрит, до лікування	Корови, хворі на ендометрит, після курсу лікування
Гемоглобін, г/л	96,67±6,30	90,00±8,40	100,0±4,2
Нейтрофіли паличкоядерні, %	3,67±0,42	1,67±0,42	3,30±1,26
Загальний білок, г/л	74,67±1,68	71,30±4,20	81,30±6,30
АлАт, Мо/л	22,30±5,46	17,67±3,78	19,00±4,20
ГГТП, Мо/л	31,00±7,56	27,00±2,52	30,00±2,10
α-Амілаза, Мо/л	22,67±6,72	48,30±17,64	37,67±12,60
Серомукоїд, од.	0,126±0,004	1,60±0,017	1,116±0,008

Таким чином, внутрішньоматкове застосування супозиторіїв з піперидинієм 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом чинить позитивний вплив на клінічні показники корів, а саме спостерігається зменшення або припинення періодичного виділення слизового ексудату, відмічається тенденція до зменшення просвіту каналу шийки матки. Покращуються основні показники крові - збільшується вміст гемоглобіну, загального білка, нормалізується активність ферментів аланінамінотрансферази, гаммаглутамілтранспептидази, α-амілази. Супозиторії є безпечними, не погіршують якість отриманої продукції.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій, що містить супозиторну основу і похідне 1,2,4-триазолу як активну речовину, який відрізняється тим, що як активну речовину

Продовж. дод. Ж

UA 136849 U

супозиторій містить піперидинію 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат та додатково піноутворювач лаурилсульфат натрію, при наступному співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

піперидинію 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	0,9-1,1
лаурилсульфат натрію	0,15-0,25
супозиторна основа	решта.

5

Комп'ютерна верстка Г. Папальніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український Інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

Продовж. дод. Ж

(11) **136849**(19) **UA**

(51) МПК

A61K 9/02 (2006.01)
 A61K 31/41 (2006.01)
 A61K 31/4196 (2006.01)

(21) Номер заявки: **u 2019 02536**(22) Дата подання заявки: **15.03.2019**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.09.2019**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.09.2019, Бюл. № 17**

(72) Винахідники:

Бушуєва Інна
 Володимирівна, UA,
 Парченко Володимир
 Володимирович, UA,
 Кльосова Ксенія
 Геннадіївна, UA

(73) Власники:

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
 МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
 пр. Маяковського, 26, м.
 Запоріжжя, 69035, UA,
 Бушуєва Інна
 Володимирівна,
 вул. Сталеварів, 24, кв. 27, м.
 Запоріжжя, 69035, UA,
 Парченко Володимир
 Володимирович,
 вул. Новоросійська, 177, м.
 Запоріжжя, 69060, UA

(54) Назва корисної моделі:

ВНУТРІШНЬОМАТКОВИЙ ШИПУЧИЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ СУПОЗИТОРІЙ

(57) Формула корисної моделі:

Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій, що містить супозиторну основу і похідне 1,2,4-триазолу як активну речовину, який відрізняється тим, що як активну речовину супозиторій містить піперидинію 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат та додатково піноутворювач лаурилсульфат натрію, при наступному співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

піперидинію 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	0,9-1,1
лаурилсульфат натрію	0,15-0,25
супозиторна основа	решта.

Продовж. дод. Ж

(11) **136849**

<p>Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент)</p>		
<p>Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.</p> <p>Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.</p> <p>Для доступу до електронного примірника цього документу з ідентифікатором 0423111019 необхідно:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org/uk/services/original-document/.2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути Завантажити.		
<p>Уповноважена особа Укрпатенту</p> <p>10.09.2019</p>		 <p>І.Є. Матусевич</p>

ДОДАТОК І

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 88207

Стаття "Директиви 2001/82/ЄС Європейського Парламенту та Ради про Кодекс Спільноти щодо ветеринарних лікарських засобів з питань володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів"

(вид, назва твору)

Автор(и) Кльосова Ксенія Геннадіївна, Бушусва Інна Володимирівна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації

06.05.2019



Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

Продовж. дод. I



МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
(Мінекономрозвитку)

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, тел. (044) 253-93-94, факс (044) 253-63-71
Web: <http://www.me.gov.ua>, e-mail: meconomy@me.gov.ua, код згідно з ЄДРПОУ 37508596

Р І Ш Е Н Н Я

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України розглянуло заяву

Кльосова Ксенія Геннадіївна, вул. Волгоградська, 17, кв. 62, м. Київ, 03110
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від 04.04.2019 № 89302

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір Стаття "Директиви 2001/82/ЄС Європейського Парламенту та Ради про Кодекс Спільноти щодо ветеринарних лікарських засобів з питань володіння, дистрибуції та відпуску ветеринарних препаратів"; Кльосова Ксенія Геннадіївна, Бушуєва Інна Володимирівна

(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до п.3 постанови Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 року № 1756 "Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір".

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Управління державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Управлінням державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не проводиться.

Державний секретар
Міністерства економічного розвитку
і торгівлі України



О. Ю. Перевезенцев

ДОДАТОК К

МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Випуск з проблеми «Фармація»
Підстава:
Рішення ПК
Протокол № 106 від 26 березня 2019 року

**Виготовлення внутрішньоматкового ветеринарного шпичучого
супозиторію**

УСТАНОВИ – РОЗРОБНИКИ:

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ

АВТОРИ:

д.фарм.н. БУШУЄВА І.В.
д.фарм.н. ПАРЧЕНКО В.В.
КЛЬОСОВА К.Г.

м. Київ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:16:10 25.01.2025

Назва файлу з підписом: дисертація Кльосова 2025 .pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 18.4 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: дисертація Кльосова 2025 .pdf

Розмір файлу без підпису: 18.4 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Кльосова Ксенія Геннадіївна

П.І.Б.: Кльосова Ксенія Геннадіївна

Країна: Україна

РНОКПП: 3427101465

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 19:15:42 25.01.2025

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF970400000058139A0047EB6A03

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAAdES enveloped)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.10.24 15:00