

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА  
ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ  
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФОСФОРА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ**

Выпускная квалификационная работа обучающегося по  
направлению подготовки

18.04.01 Химическая технология

очно-заочной формы обучения, группы 03031581

Уваровой Светланы Александровны

Научный руководитель

Ст. преподаватель

кафедры фармацевтической технологии

медицинского института

кандидат фармацевтических наук Бондарев А.В.

Рецензент

Директор ООО «Белфармаком»

кандидат ветеринарных наук Мелихов С.В.

Белгород 2018

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВЕТЕРИНАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	8
1.1 Патологии, связанные с нарушением обмена веществ в организме сельскохозяйственных птиц.....	8
1.2 Анализ современного рынка ветеринарных лекарственных препаратов для стимуляции обменных процессов.....	11
1.3 Общая характеристика компонентов для жидкой лекарственной формы на основе бутафосфана.....	16
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	23
2.1 Материалы и методы исследования.....	25
2.1.1 Характеристика используемых материалов.....	25
2.1.2 Характеристика используемых методов.....	26
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ.....	33
3.1 Обоснование состава модельных смесей.....	33
3.2. Описание технологии приготовления модельных смесей.....	34
3.3 Стандартизация модельных смесей жидкой лекарственной формы после ее приготовления.....	35
3.4 Описание технологической схемы производства жидкой лекарственной формы для ветеринарии .....	39
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОНОВЕ БУТАФОСФАНА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ.....	47
4.1 Стабильность модельных смесей по органолептическим показателям и микробиологической чистоте.....	47
4.2 Стабильность модельных смесей № 2 и № 3 по показателям рН и	

плотность.....	50
4.3 Определение подлинности и количественного содержания в модельных смесях № 2 и № 3.....	51
4.4 Разработка норм качества жидкой лекарственной формы для ветеринарии.....	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	64
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	70

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы:** В последнее время в современной мировой экономике птицеводство занимает одну из лидирующих отраслей животноводства. Отечественное птицеводство, как отрасль, в последние годы очень активно развивается. В нашей стране на государственном уровне приняты программы по развитию и модернизации данной отрасли.

На сегодняшний день отечественный и мировой опыт промышленного птицеводства способен в короткие сроки увеличить производство крайне важной продовольственной продукции, обеспечить необходимый баланс в рационе питания населения. Высокая рентабельность птицеводческого производства обусловлена скороспелостью птицы, меньшим удельным расходом энергии, корма, трудозатрат, что доказывает рациональность развития этого направления сельскохозяйственного производства.

Наращиванию развития и объемов птицеводческих производств способствовал ряд факторов, в частности, повышение уровня ветеринарного обслуживания и применение современных ветеринарных препаратов. Существующие на сегодняшний день проблемы, связанные с ростом заболеваемости в данной отрасли рождают спрос на изобретения в области фармацевтических разработок лекарственных препаратов для ветеринарии.

Обеспечивать высокую продуктивность, интенсивный рост и уровень обменных процессов в организме птицы возможно только при использовании в определенных количествах и оптимальном соотношении всех компонентов, участвующих в обмене веществ. Содержание в кормах достаточного количества минеральных, протеиновых веществ, витаминов и других биологически активных компонентов позволяют также обеспечивать генетический потенциал сельскохозяйственной птицы.

В настоящее время применяются различные комплексные добавки для стимуляции обменных процессов, активного роста и увеличения общей

резистентности организма у новорожденных животных. Но большинство данных продуктов не являются лекарственными препаратами, их используют в качестве кормовых добавок и наполнителей к готовым кормам.

Задачи обеспечения сохранности новорожденных животных и усиления резистентности организма молодняка являются приоритетными для ветеринарной науки и птицеводческой практики. Современная приспособленность к индустриальным условиям содержания птицы обусловила ряд негативных факторов, отрицательно влияющих на состояние здоровья молодняка. Рождаемое потомство имеет ряд дефектов в метаболической и иммунной системах, которые проявляются гипотрофией, отставанием в росте и развитии, желудочно-кишечными заболеваниями, иммунодефицитами.

Влияние на воспроизводительные качества и метаболические нарушения обусловлено причинами, связанными с последствиями, вызванными высокой интенсивностью обменных процессов. В послеродовой период у высокопродуктивных животных все чаще встречается отрицательный энергетический баланс, вследствие которого происходят нарушения обмена веществ и дальнейшее развитие различных патологий, приводящих в итоге к заболеванию птицы.

В промышленном птицеводстве очень распространены заболевания именуемые «клеточной усталостью» среди кур-несушек высокопродуктивных яичных пород. Главной причиной клеточной усталости несушек является минеральное истощение. Больная птица становится вялой и малоподвижной и не может стоять на ногах. С течением болезни постепенно развивается анемия. К мерам профилактики этого заболевания относится упорядочение в соответствии с нормами рациона кормления, особенно по минеральному и витаминному питанию, соблюдая необходимое соотношение между кальцием и фосфором, как 2:1. Разработка лекарственного препарата, имеющего в своем составе активное органическое соединение фосфора и комплекс витаминов позволит расширить меры по лечению и профилактике данного заболевания.

Увеличение доли концентрированных кормов за счет введения в их состав различных комплексных добавок способствует корректировке отрицательного энергетического баланса, что способствует накоплению кетоновых тел, но не решает проблему нарушения обмена веществ. В настоящее время кормовые добавки уступают по эффективности лекарственным препаратам комплексного действия, которые способны свести к минимуму негативные последствия стрессов у животных и нормализовать метаболические процессы в организме.

На ветеринарном рынке лекарственных препаратов России (Реестр ветеринарных препаратов, 2017) для решения вопросов заболеваемости в птицеводстве, связанных с нарушением обмена веществ, находят применение препараты, содержащие органические соединения фосфора. Эти препараты в основном представляют собой монопродукты или комбинированные препараты, имеющие в своем составе не более двух биологически активных вещества, а добавление в его состав витаминов группы В и МГА (N-Methyl-D-glucamin) позволит расширить область действия основного вещества и тем самым увеличить фармакологический эффект при лечении и профилактике заболеваний в птицеводстве, вызванных нарушением обменных процессов.

До настоящего времени исследований по данному направлению проводилось очень мало. Поэтому разработка технологии комплексного ветеринарного препарата на основе органических соединений фосфора и содержащего не только витамины группы В, но и другие активные компоненты, является актуальной проблемой для фармацевтической технологии.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящего исследования является разработка состава и технологии производства жидкой лекарственной формы на основе органических соединений фосфора для ветеринарии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи исследования:

1) Провести обзор и анализ современного рынка лекарственных препаратов для ветеринарии.

2) Разработать состав жидкой лекарственной формы с органическим соединением фосфора бутафосфан и витаминами В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> на основе химических, физико-химических и фармакологических свойств компонентов.

3) Разработать технологическую схему производства лекарственного препарата с учетом требований GMP.

4) Изучить сроки годности и разработать нормы качества для жидкой лекарственной формы.

**Научная новизна исследования.** Впервые разработан состав и технология производства жидкой лекарственной формы на основе бутафосфана, фолиевой кислоты, цианокобаламина и N -метилглюкамина.

Впервые изучены физико-химические свойства препарата в процессе изучения стабильности в течение срока годности в естественных условиях.

**Практическая значимость.** Заключается в возможности перспективного расширения ассортимента продукции компании ООО «Белфармаком», относящейся к категории «лекарственные препараты для ветеринарного применения». Акт внедрения (ПРИЛОЖЕНИЕ 1)

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, разработки состава и технологии производства жидкой лекарственной формы, результатов исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложения. Содержание работы изложено на 70 страницах машинописного текста, включая 10 таблиц и 16 рисунков. Библиографический список состоит из 43 источников, в том числе 10 иностранных авторов.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВЕТЕРИНАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1 Патологии, связанные с нарушением обмена веществ в организме сельскохозяйственных птиц**

В настоящее время, одной из актуальных задач производителя сельскохозяйственной продукции является поиск и использование препаратов, альтернативных кормовым антибиотикам. Перспективным условием выращивания птицы без применения антибиотиков является обеспечение всех микроклиматических параметров, высокого уровня системы кормления молодняка и применение натуральных стимуляторов роста цыплят [32-37].

Немаловажным условием успешного выращивания молодняка птицы в промышленном птицеводстве является поддержание высокой резистентности ее к отрицательному воздействию негативных факторов окружающей среды. В связи с этим, для стимуляции иммунной системы цыплят в птицеводстве применяют целый ряд биологически активных веществ, а так же антистрессовые препараты [12,23].

Главной причиной, связанной с повышением чувствительности птицы к негативным факторам внешней среды, является стресс различной этиологии. Для современного птицеводства стресс – основное препятствие на пути полной реализации генетического потенциала птицы. Большинство источников стрессовых воздействий в современной технологии выращивания птицы являются неизбежными. Мобилизация собственных сил организма птицы является основным и самым оптимальным принципом снижения отрицательных последствий стресса, что возможно благодаря активации витагенов и синтеза дополнительных веществ, обладающих антиоксидантными свойствами [17, 26].



О негативных последствиях стрессов и их влиянии на снижение продуктивных и воспроизводительных способностей сельскохозяйственной птицы написано достаточно много [38, 39, 40, 41, 43].

Высокая продуктивность птицы связана с использованием высококалорийных кормов, белково-витаминных премиксов и минеральных добавок, которые часто не сбалансированы между собой. А несбалансированное кормление приводит к изменению структурно-функционального состояния органов и тканей, нарушению метаболизма, снижению продуктивности и возникновению различных заболеваний [1,16].

Метаболические реакции в подавляющем большинстве протекают с участием катализаторов, в частности, кофакторов или коферментов - молекул, которые находятся в центре обменных процессов и обеспечивают обмен активированных групп в ходе биохимических реакций.

Нарушения обмена веществ могут быть излечены у птицы с помощью сочетания катализаторов метаболизма, кофакторов и продуктов обмена. В чаще других в птицеводческих хозяйствах диагностируют смешанные формы гипо- и гипервитаминозов, что свидетельствует о том, что дефицит или избыток одного из витаминов в организме птицы неизбежно сопровождается снижением активности других витаминов.

Препараты, влияющие на регуляцию реакционных процессов, приводят к элиминации ферментных блокад (дисфункций) или к стимуляции выведения метаболитов [1].

Анализируя материалы доступных публикаций, еще одной из часто встречающихся проблем, являются болезни ног у выращиваемой птицы. Это нарушения развития костей, которые часто наблюдаются у бройлеров, яичных и мясных кур, индюшат и утят [15].

В настоящее время селекция бройлерного птицеводства направлена на высокую скорость роста птицы, что в свою очередь накладывает негативный след в нормальном функционировании формировании обмена веществ в

организме цыпленка. В связи с этим развитие костяка отстает от формирования мышечной ткани.

У молодняка в раннем возрасте часто отмечают аномалии ног: хондродистрофию, дисхондроплазию большой берцовой кости, «скрюченность», представленные на рисунке 1.

К болезням, связанным с нарушением фосфорно-кальциевого обмена веществ относят так же алиментарную остеодистрофию (остеомалация, рахит кур-несушек), которая встречается в период интенсивной яйцекладки и проявляется в поражении костной ткани и нарушении образования скорлупы яиц[42,22].



Рис. 1.1 Клинические признаки рахита: искривление шеи и деформация суставов лап у цыпленка[14]

В зависимости от возраста и физиологического состояния птицы при нарушениях минерального обмена, можно наблюдать расклев пера (птерофагия), расклев яиц, алопецию, аптериоз (патологическое выпадение перьев, сопровождающееся воспалением обширных участков кожи). У кур-несушек встречается клеточная усталость (клеточный паралич) – заболевание, которое наблюдается в промышленном птицеводстве у высокопродуктивных яичных пород и характеризуется слабостью конечностей, полной неспособностью стоять на ногах. Больная птица становится вялой, малоподвижной, у нее развивается анемия, истощение (рис. 2).



Рис. 1.2 Клинические признаки атериоза у кур и подрощенных цыплят[15]

Обмен веществ в организме животных, в частности жиров и белков, тесно связан с обменом фосфорных соединений. Фосфор играет большую роль в процессах, протекающих в мышцах и мембранах внутриклеточных систем. В то же время роль органических соединений фосфора важна в энергетическом обеспечении клеточных процессов жизнедеятельности.

Соединения фосфора способны аккумулировать энергию, которая может быть использована в организме животного в качестве увеличения механической (мышечные сокращения), электрической (проведение нервного импульса), химической (биосинтез различных соединений) и электрохимической (проведение нервного импульса) работы. Наряду с положительными воздействиями на состояние систем и органов птицы, органические соединения фосфора не накапливаются в организме и не оказывают побочных эффектов, характерных для стимулирующих средств и неорганического фосфора[18].

Другой часто встречающейся проблемой является жировая дистрофия печени, приводящая к гибели птицы. Для нормализации минерального обмена и сохранности печени и ее товарных свойств, практикуется применение препаратов, стимулирующих эти процессы. В большинстве составов таких лекарственных препаратов присутствуют бутафосфан – действующее вещество на основе органического соединения фосфора, и витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин)[15].

## 1.2 Анализ современного рынка ветеринарных лекарственных препаратов для стимуляции обменных процессов

Несмотря на текущие кризисные явления в экономике, динамика поставок в нашу страну ветеринарных лекарственных препаратов на протяжении последних трех лет демонстрирует устойчивый поступательный рост. Согласно официальным данным аналитической компании "RNC Pharma", представленным на рисунке 1.3, тенденция роста объема поставок импортных ветеринарных препаратов в нашу страну выглядит следующим образом [7].

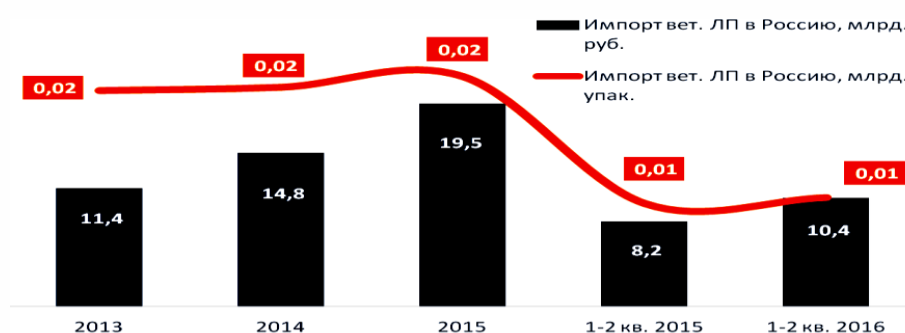


Рис. 1.3 Объем и динамика импорта ветеринарных препаратов в денежном (в ценах выпуска в свободное обращение) и натуральном выражении [7].

Из данной диаграммы видно, что к 2015 г. объем поставок импортных ветеринарных препаратов в Россию достиг рекордных показателей — 19,5 млрд. руб. и к 2016 г., а уже в первой половине 2016 г. в Россию было поставлено ветеринарных препаратов на общую сумму 10,4 млрд. руб. , что почти вдвое меньше.

Список поставляемых в Россию ветеринарных препаратов исчисляется сотнями наименований. С начала текущего года их было поставлено около 550, а с учётом различных форм выпуска — 950 наименований.

Соотношение на начало 2016 года импортируемых в нашу страну ветеринарных препаратов по долям представлено на рисунке 1.4.

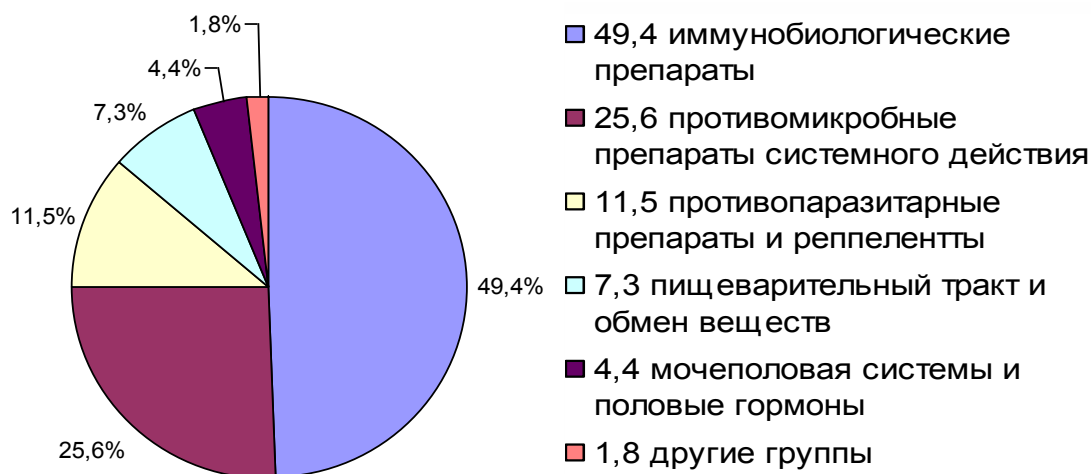


Рис. 1.4 5 основных групп ветеринарных препаратов по объёмам импорта в Россию за 1-2 кв. 2016 г., %, руб.

Как видно из диаграммы на рисунке 1.4, наибольший объём ввозимых в Россию ветеринарных препаратов по итогам 1–2 кв. 2016 г. приходится на иммунобиологические препараты (в основном речь идёт о вакцинах для птицы и свиней), они занимают практически 50% от объёма импорта данной продукции в денежном эквиваленте.

Второй по величине сегмент рынка – это системные антибактериальные препараты, их доля в общем объёме поставок составила 25,6%.

Третье место среди наиболее популярных ветеринарных лекарственных средств занимают противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты — их доля на рынке составляет 11,5%.

По данным, представленным на рисунке 1.4, препараты для лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушениями в обмене веществ, занимают лишь 4 – е место от общего объёма всех ветеринарных препаратов.

Анализ вышеперечисленных позиций позволяет сделать выводы о недостаточности присутствия на фармацевтическом рынке ветеринарных препаратов отечественного производства в целом и об актуальности исследований в области разработки препаратов для лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушениями в обмене веществ.

Географическая картина импорта ветеринарных лекарственных препаратов в нашу страну представлена на рисунке 1.5. [7]

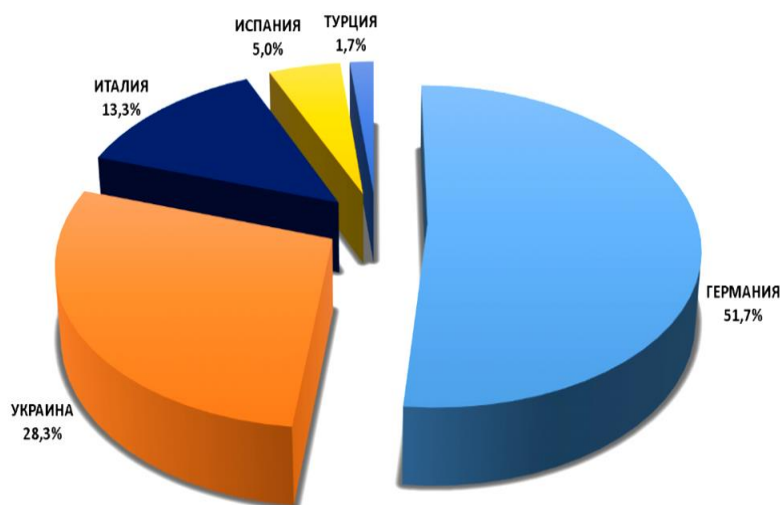


Рис. 1. 5 10 основных стран-производителей по объёмам поставки ветеринарных препаратов в Россию, %, руб.

По данным, представленным на рис. 1.5 видно, что наиболее существенный объём импортных ветеринарных лекарственных препаратов в 1–2 кв. 2016 г. был ввезён в Россию из Голландии — 21,3%, второе место на географической карте импорта ветеринарных препаратов занимают США — 14,5%. Всего за этот период в нашу страну ввозилась продукция из 34 стран [7].

В таблице 1.1 приведено описание зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов и кормовых добавок на основе бутафосфана [2, 20].

Лекарственные препараты и кормовые добавки для стимуляции обменных процессов

№ п/п	Наименование лекарственного препарата /кормовой добавки	Название фирмы, страна-производитель	Форма выпуска
1.	Лекарственный препарат «Цианофор»	ООО «Ветсинтез», Украина	Раствор для инъекций
2.	Кормовая добавка «Цианофор»	ООО «Ветсинтез», Украина	Раствор для перорального применения
3.	Лекарственный препарат «Юберин»	ООО«Белека», Беларусь	Раствор для инъекций
4.	Кормовая добавка «Юберин»	ООО«Белека», Беларусь	Раствор для перорального применения
5.	Лекарственный препарат «Бутагим»	ООО НПК«Асконт +», Россия	Раствор для инъекций
6.	Лекарственный препарат «Катозал»	«BayerHealthCareLС», США	Раствор для инъекций
7.	Лекарственный препарат «Летозал»	ООО «Ультравет», Россия	Раствор для инъекций
8.	Лекарственный препарат «Фос-Бевит»	ООО НПФ «Бровафарма», Украина	Раствор для инъекций
9.	Лекарственный препарат «Бутофан®»	ООО «НИТА-ФАРМ», Россия	Раствор для инъекций

Согласно данным, представленным в таблице 1.1, среди присутствующих на рынке комбинированных ветеринарных препаратов, содержащих в своем составе органические соединения фосфора и различные витамины, лидируют препараты «Катозал» и «Цианофор».

Входящие в их состав бутафосфан и витамин В<sub>12</sub> оказывают стимулирующее действие на обменные процессы в организме

сельскохозяйственной птицы. Но данные препараты могут вызывать аллергические реакции и, кроме того, «Катозал» являясь импортным препаратом, имеет довольно высокую стоимость, что является одним из главных факторов при выборе лекарственного препарата для лечения и профилактики сельскохозяйственной птицы.

Значительным показателем является и то, что в состав этих препаратов и кормовых добавок, как правило, включен только один витамин. Возможность введения в жидкую лекарственную форму препаратов для ветеринарного применения биологически активных веществ и витаминных комплексов, обладающих достаточной растворимостью и совместимостью, позволит усилить фармакологический эффект препарата за счет механизма стабилизации одних веществ другими.

Проведенный анализ рынка показывает, что на сегодняшний день спрос на ветеринарные лекарственные препараты, в том числе для лечения заболеваний, связанных с нарушением обменных процессов у сельскохозяйственной птицы, в нашей стране постоянно повышается, а доля импорта препаратов аналогичного действия и российское производство не могут обеспечить их достаточное количество.

Поэтому разработка отечественных конкурентно способных лекарственных препаратов для ветеринарии в жидкой лекарственной форме представляется весьма актуальной проблемой для фармацевтической технологии.

### **1.3 Общая характеристика компонентов для жидкой лекарственной формы на основе бутафосфана**

Бутафосфан – органическое соединение фосфора. Химическое название бутафосфана (1-бутиламино-1-метил) этилфосфоновая кислота. Бутафосфан по своим фармакологическим свойствам относится к стимуляторам метаболических процессов в организме [32].



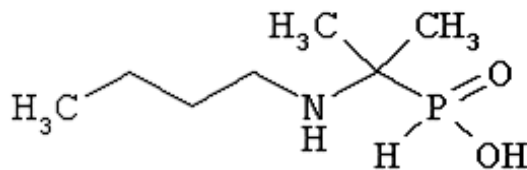


Рис. 1.6 Структурная формула бутафосфана

Фосфорные соединения оказывают влияние на многие ассимиляционные процессы в организме. Фосфору принадлежит ведущая роль в деятельности ЦНС. Обмен фосфорных соединений тесно связан с обменом веществ, в частности жиров и белков. Фосфор играет важную роль в процессах, протекающих в мембранах внутриклеточных систем и мышцах (в том числе сердечной). Значительна роль органических соединений фосфора и в энергетическом обеспечении процессов жизнедеятельности.

Макроэргические соединения фосфора — АТФ и креатинфосфат — аккумулируют энергию, которая затем может быть использована для механической (мышечные сокращения), электрической (проведение нервного импульса), химической (биосинтез различных соединений) и электрохимической (активный транспорт веществ через мембраны) работы.

Кроме того, органические соединения фосфора обладают очень важным качеством – это способность не накапливаться в организме и не оказывать побочных эффектов, характерных для стимулирующих средств и неорганического фосфора.

Согласно заявленным производителями лекарственных препаратов для ветеринарии фармакотерапевтическим эффектам бутафосфана, входящего в состав таких лекарственных средств, он оказывает следующее воздействие на организм сельскохозяйственной птицы:

- улучшает утилизацию глюкозы в крови, что способствует стимуляции энергетического обмена;
- ускоряет процессы метаболизма за счет стимуляции АДФ\_АТФ цикла;

- активизирует все функции печени;
- повышает неспецифическую резистентность организма;
- стимулирует гладкую мускулатуру и повышает ее двигательную активность, восстанавливает утомленную сердечную мышцу;
- стимулирует образование костной ткани;
- нормализует уровень кортизола в крови;
- стимулирует синтез протеина, ускоряя рост и развитие животного, а также репаративные свойства органов и тканей[3].

По данным некоторых патентных исследований в области разработок жидких фармацевтических композиций, содержащих витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин), установлено, что введение бутафосфана в состав таких лекарственных форм, повышает стабилизацию к свету витамина В<sub>12</sub>. Для исследования, проводимого в данной работе, этот фактор является немаловажным, т.к. разрабатываемая лекарственная форма включает в состав цианокобаламин [32].

### Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>)

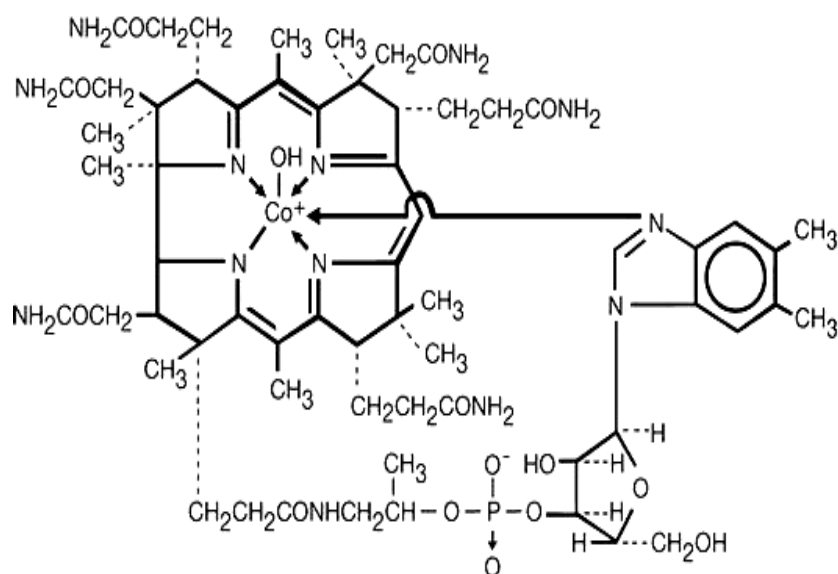


Рис. 1.7 Структурная формула цианокобаламина

Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>, Соа-[α-(5,6-Диметилбензимидазолил)]-Соб-кобамидцианид) представляет собой темно-красное твердое вещество без запаха, хорошо растворимое в воде, низших спиртах и алифатических кислотах, с температурой плавления более 300°C. Витамин В<sub>12</sub> обладает диамагнитными свойствами, которые обусловлены 3-х валентным состоянием кобальта в структуре молекулы. Молекулярная формула цианокобаламина: С<sub>63</sub>Н<sub>88</sub>СоN<sub>14</sub>О<sub>14</sub>Р. Молярная масса: 1355,38 г/моль [28].

Цианокобаламин участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот, расщеплении жиров, влияет на кроветворение - восстанавливает до нормы уровень лимфоцитов-супрессоров, участвует в синтезе метионина, способствует образованию гликогена, мобилизует запасы энергии, необходимые для образования дезоксирибозы и синтеза ДНК [32].

Недостаток витамина В<sub>12</sub> в организме сельскохозяйственной птицы может проявляться в виде следующих клинических признаков проявляются в понижении яйценоскости, повышении эмбриональной смертности на последней неделе инкубации, в ухудшении роста молодняка, в воспалениях слизистых оболочек мускульного желудка. При продолжительном дефиците витамина В<sub>12</sub> развивается анемия.

Способность цианокобаламина активизировать аминокислоты и включать их в белки является актуальной для данного исследования, т.к. это позволяет оптимизировать обменные процессы в организме и позиционирует разрабатываемую лекарственную форму – как стимулятор метаболических процессов, способный оказывать фармакологический эффект при лечении заболеваний, связанных с нарушениями обмена веществ.

### Фолиевая кислота (витамин В<sub>12</sub>)

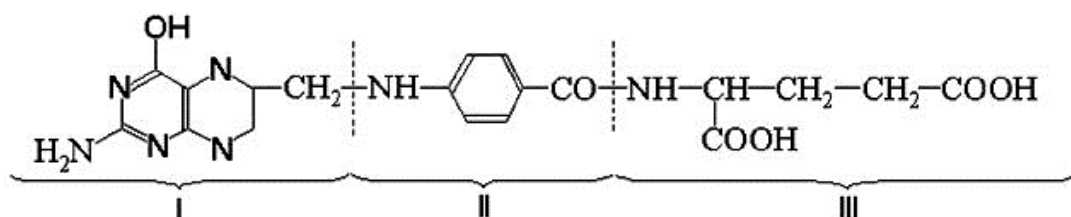


Рис. 1.8 Структурная формула фолиевой кислоты

Молекула фолиевой кислоты построена из трех структурных единиц: производного птеридина, *П*-аминобензойной и *L*-глутаминовой кислот [28].

Фолиевая кислота (витамин  $B_9$  или  $B_c$ ) представляет собой желтый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса. На свету разлагается, практически нерастворима в воде, 95% спирте, ацетоне, бензоле, эфире и хлороформе, мало растворима в разведенной соляной кислоте, легко растворима в растворах едких щелочей, имеет свойство разлагаться на свету [21].

При восстановлении в организме фолиевая кислота превращается в активную форму - тетрагидрофолиевую кислоту, входящую в качестве протетической группы в состав многих ферментов, птеропротеидов.

Птеропротеиды являются переносчиками одноуглеродных соединений, участвуют в таких процессах, как метаболизм серина, гомоцистеина, метионина, гистидина, глицина, биосинтезе пуриновых и пиримидиновых ядер нуклеиновых кислот. Витамин  $B_9$  стимулирует функционирование костного мозга, синтез гемоглобина, ускоряет созревание форменных элементов крови.

Частично потребность птицы в фолиевой кислоте удовлетворяется за счет микробного синтеза его в организме, в кишечном тракте, а недостаток компенсируется наличием в основных кормах — в травяной муке из клевера и люцерны. При повышении содержания протеина в рационе повышается потребность в витамине  $B_c$ .

Фолиевая кислота, совместно с витамином  $B_{12}$ , профилактирует и устраняет злокачественное малокровие, стимулирует эритропоэз, способствует созреванию эритробластов, повышает оплодотворяемость, стимулирует внутриутробное развитие плода и рост.

Недостаточное содержание фолиевой кислоты в кормах с низким содержанием белков при длительном скармливании для

сельскохозяйственной птицы может развить гиповитаминоз при желудочно-кишечных заболеваниях и при длительном применении сульфаниламидных препаратов.

Являясь сильным противоанемическим средством, фолиевая кислота в качестве добавки к кормам сельскохозяйственной птицы применяется для профилактики гипохромной анемии, недостаточности детоксицирующей функции печени и агранулоцитоза, для предупреждения макроцитарной анемии у цыплят [24].

### Бутанол (н-бутиловый спирт)

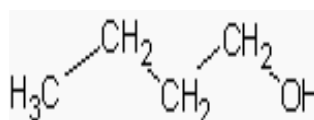


Рис. 1.9 Структурная формула бутанола

Бутанол — представитель одноатомных спиртов. Имеет молекулярную формулу  $C_4H_9OH$ . Бутанол представляет собой бесцветную вязковатую жидкость с характерным запахом. Смешивается с органическими растворителями, умеренно растворяется в воде с образованием азеотропа.

Бутанол достаточно широко применяется в качестве стабилизатора в фармацевтических композициях жидких лекарственных форм. То, что витамины являются не очень стабильными и, например, при хранении наблюдают разрушение, в общем известно. Это также имеет место для так называемых витаминов группы В, конкретно  $V_{12}$ . Также проводимыми ранее исследованиями было установлено, что бутанол, при введении его в жидкую лекарственную форму, обладает свойствами консерванта [32].

### N-метилглюкамин (N-метил-D-глюкамин, МГА)

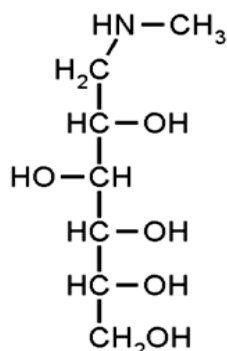


Рис. 1.10 Структурная формула N-метилглюкамина

N-метилглюкамин (N-метилглюкамина 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат) является производным акридонуксусной кислоты, низкомолекулярным индуктором синтеза интерферона, имеет молекулярную формулу  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5$ . По фармакологическим свойствам относится к детоксицирующим средствам.

Для обеспечения стабильности лекарственных средств используют различные технологические приемы, влияющие на свойства лекарственного вещества (степень дисперсности, растворимость, светостабильность и др.); подбирают рациональный состав вспомогательных веществ.

Основополагающим требованием при выборе способа стабилизации лекарственного вещества является биологическая доступность и терапевтическая эффективность полученного препарата.

Одним из соединений, используемых в современной фармацевтической технологии для улучшения свойств различных биологически активных соединений, является производное линейного полиспирта (D-сорбита), а именно: N-метилглюкамин, меглумин, MGA; МГА.

N-метилглюкамин (МГА) часто используется в лекарственных препаратах для солюбилизации и стабилизации различных биологически активных соединений. МГА впервые синтезирован в 1932 г. химической реакцией из N - метиламина и D глюкозы. Химическое строение молекулы МГА характеризуется мощными внутри и межмолекулярными водородными

связями между гидроксильными группами и вторичным азотом, что и обуславливает его высокую солюбилизирующую активность и растворимость в подавляющем большинстве органических растворителей. Эти уникальные свойства данного соединения позволяют использовать МГА для создания новых растворимых лекарственных форм или стабилизации физико-химических свойств лекарственных препаратов [11].

**Выводы по главе:**

Проведен обзор и анализ современного рынка лекарственных препаратов для ветеринарии. Установлено, что 90 % лекарственных препаратов для ветеринарного применения среди зарегистрированных на российском рынке, являются импортными.

Выявлена востребованность в жидких лекарственных формах, обладающих стимулирующим действием, необходимым для оптимизации обменных процессов в организме сельскохозяйственной птицы.

Проведен анализ биологически активных соединений, включая оценку свойств витаминов группы В и органического соединения фосфора – бутафосфана и определен экспериментальный состав модельных смесей многокомпонентной жидкой лекарственной формы для ветеринарии.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На рисунке 2.1 представлена блок-схема разработки состава, технологии и норм качества жидкой лекарственной формы для ветеринарии на основе органического соединения фосфора и витаминов группы В.

На первом этапе исследования в данной работе проведен патентный и литературный поиск, а также поиск в сети интернет, изучены научная литература и нормативная документация на жидкие лекарственные средства для ветеринарного применения. Далее проведен анализ рынка жидких ЛС России, ближнего и дальнего зарубежья, выявлена потребность в создании жидкой ЛФ, оказывающей стимулирующее действие на обменные процессы в организме птицы, выращиваемой в промышленном птицеводстве с использованием комплекса биологически активных веществ, включающих витамины группы В, органическое соединение фосфора и детоксицирующее вещество.

Второй этап исследования представлен экспериментальным блоком, который включает разработку состава модельных смесей жидкой ЛФ, изучение физико-химических характеристик основных и вспомогательных веществ, входящих в состав разрабатываемой жидкой ЛФ, а также разработку технологии производства жидкой ЛФ для ветеринарии.

Третий этап исследования составляет аналитический блок, в котором приведены результаты стандартизации разработанных составов модельных смесей при изучении их долгосрочной стабильности с целью установления первоначальных сроков годности жидкой лекарственной формы для ветеринарии разработку норм качества для данной лекарственной формы.

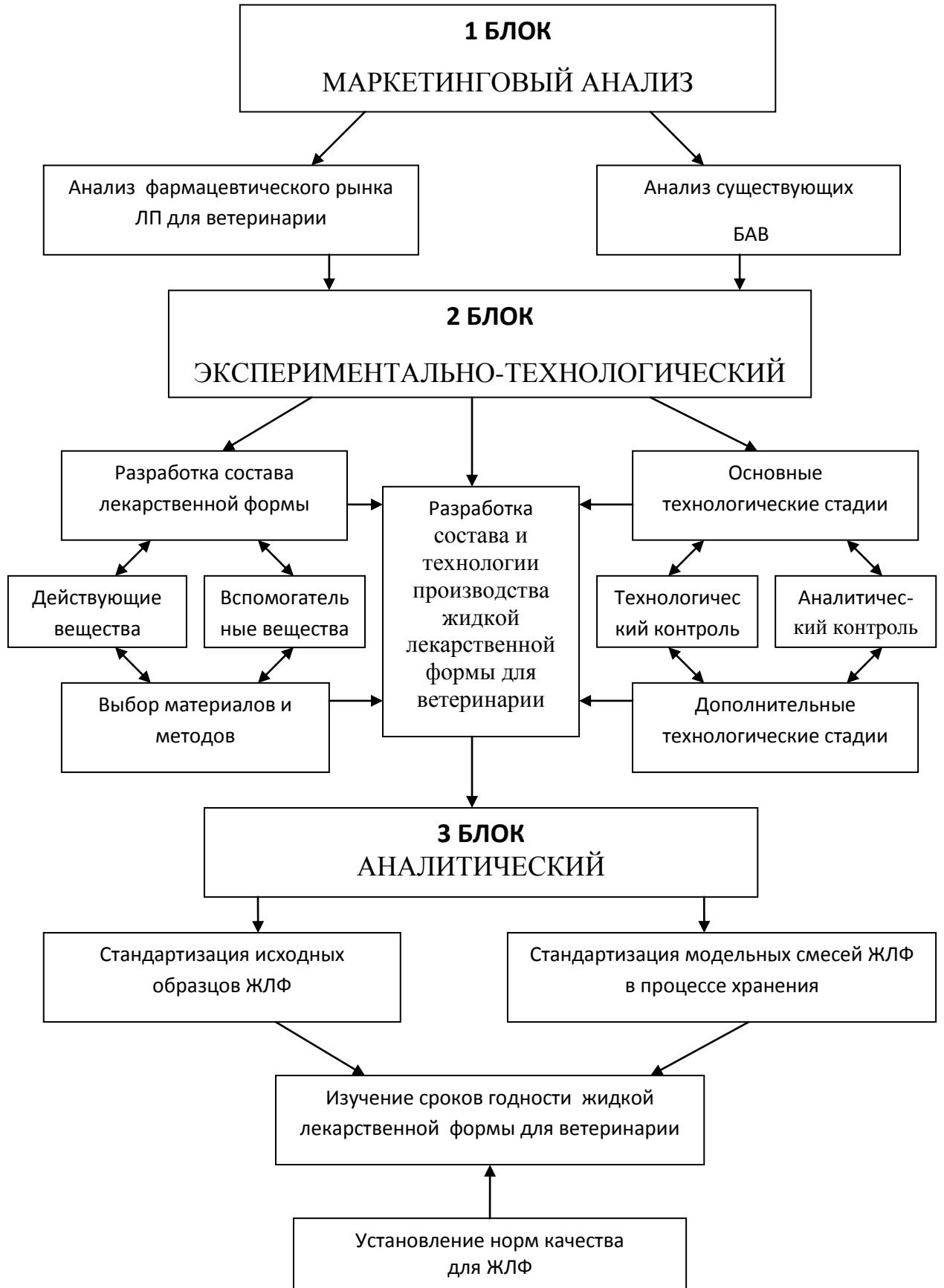


Рис. 2.1 Блок - схема разработки состава, технологии и норм качества жидкой лекарственной формы для ветеринарии

## 2.1. Материалы и методы исследования

Технологические и аналитические исследования проводились на базе ООО «Белфармаком».

### 2.1.1 Характеристика используемых материалов

Для разработки состава модельных смесей использовались материалы, имеющие следующие характеристики:

#### Основные действующие вещества

- 1) Бутафосфан – производства SeQuent Scientific Limited, Индия:
  - количественное содержание основного вещества-98,27 %,
  - содержание влаги -0,12 %.
- 2) Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) – производства Foodchem I.C. Ltd., Китай:
  - количественное содержание-99,52 %,
  - содержание влаги - 2,2 %.
- 3) Фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub> или В<sub>с</sub>) – производства Foodchem I.C. Ltd., Китай:
  - количественное содержание – 98,73 %,
  - содержание влаги- 7,9 %.

#### Вспомогательные компоненты

- 4) N-метил-D-глюкамин (МГА) – производства Shanghai Rokem Industrial Co., Ltd., Китай
- 5) Бутанол (Н- бутиловый спирт) – производства АО «ЭКОС-1», Россия
- 6) Вода очищенная – свежеприготовленная, с установки получения воды очищенной, рН=6,8.

В качестве упаковочных материалов для модельных смесей исследуемого препарата были выбраны флаконы из темного стекла объемом 100 мл с навинчиваемыми крышками.

### 2.1.2 Характеристика используемых методов

Для определения показателей качества разработанных модельных смесей использовались физико-химические, технологические и микробиологические методы анализа, согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации 13-го издания (ГФХИ) [4].

В данном исследовании для стандартизации приготовленных модельных смесей использовались оборудование и приборы контрольно-аналитической лаборатории ООО «Белфармаком».

Приготовленные растворы подвергались контролю по следующим показателям:

**Описание.** Внешний вид препарата определяли визуально. Препарат должен представлять собой прозрачный раствор от красного до красно-коричневого цвета.

**Определение плотности.** Определение плотности модельных смесей проводили с помощью ареометра согласно ГФ ХИ ОФС.12.1.0014.15 Плотность, метод 3. Данный параметр должны быть в пределах от 0,96-1,06 г/см.

**Определение рН.** Определение проводили потенциометрическим методом согласно ОФС. 1.2.1.0004.15. Ионметрия, метод 3. Пределы параметра от должны быть от 5,5 до 7,5.

**Определение подлинности и количественного содержания бутафосфана.** Подлинность бутафосфана и его содержание в модельных смесях проводили методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель».

***Используемые в данном методе приборы, материалы, посуда, реактивы:***

- весы лабораторные, цилиндр и колбы мерные, пипетки градуированные;
- система капиллярного электрофореза «Капель» с положительной полярностью источника высокого напряжения, оснащенная специальным

программным обеспечением на основе персонального компьютера;

- вода дистиллированная, ГОСТ 6709;
- гидроксид натрия, х.ч., ГОСТ 4328;
- соляная кислота, х.ч., ГОСТ 3118;

***Вспомогательные растворы:***

- раствор гидроксида натрия для промывки капилляра 0,5М;
- раствор соляной кислоты для промывки капилляра 1М;
- раствор тетрабората натрия, молярная концентрация 0,05 М (рН=9,2);
- рабочий буферный раствор 0,02 М раствор тетраборатанатрия (ведущий электролит);

***Приготовление раствора стандартного образца (PCO):*** в мерную колбу на 50 мл вносили 20 мг (точная навеска) бутафосфан и добавляли дистиллированную воду до объема 50 мл, тщательно размешивая до полного растворения.

***Приготовление раствора испытуемого образца (PIO):*** в мерную колбу на 25 мл вносят 100 мг модельной смеси и добавляли дистиллированную воду до объема 25 мл, тщательно размешивая до полного растворения.

***Проведение контроля:*** непосредственно перед анализом растворы центрифугировали в течение 5 минут при 5000 об/мин., После каждого анализа капилляр промывали рабочим буферным раствором. Регистрировали ЭФГ растворов PCO и испытуемых растворов, на полученных ЭФГ проверяли правильность автоматической разметки пиков.

***Подлинность бутафосфана*** в модельной смеси определяли путем сравнения времени миграции пика бутафосфана на электрофореграммах раствора стандартного образца и раствора испытуемого образца.

Время миграции основного пика на ЭФГ раствора стандартного образца не должно отличаться от времени миграции пика бутафосфана на ЭФГ испытуемого раствора более чем на 2,0 %. Время миграции бутафосфана составляет около 4 минут.

***Содержание бутафосфана в модельной смеси в мг/ см<sup>3</sup>***

определяют в соответствии со следующей формулой (2.1):

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times V_1 \times p \times P \times 1000}{S_0 \times V_0 \times a_1 \times 100} \quad (2.1),$$

где

$S_0$  - площадь пика бутафосфана на ЭФГ раствора стандартного образца;

$V_0$  - объем раствора стандартного образца;

$S_1$  - площадь пика бутафосфана на ЭФГ раствора испытуемого образца;

$V_1$  - объем раствора испытуемого образца;

$a_0$  - навеска стандартного образца бутафосфана, мг;

$a_1$  - навеска испытуемого образца, мг;

$P$  - содержание бутафосфана в стандартном образце, %;

$p$  - плотность модельной смеси, г/см<sup>3</sup>.

**Определение подлинности и содержания фолиевой кислоты.**

Подлинность и содержание фолиевой кислоты в модельных смесях определяли методом УФ-ВИД спектрофотометрии (СФ) согласно статьи ОФС 1.2.1.1.0003.15 Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (ГФ XIII).

***Подлинность фолиевой кислоты*** в модельных смесях определяли путем сравнения максимумов поглощения в стандартном и испытуемом образцах при длине волны  $284 \pm 2$  нм в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см.

***Количественное определение фолиевой кислоты*** проводили спектрофотометрическим методом.

***Используемые в данном методе приборы, материалы, посуда, реактивы:***

- спектрофотометр СФ-2000, весы аналитические, колбы мерные;
- 0,1 М NaOH;
- фолиевая кислота, стандарт предприятия.

***Приготовление раствора стандартного образца (PCO):*** в мерной колбе

вместимостью 50 мл растворяли 20 мг (точная навеска) стандартного образца фолиевой кислоты в 0,1 МNaOH. Объем раствора доводили до 50 мл тем же растворителем. 0,5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят до метки 0,1 МNaOH и перемешивали.

**Приготовление раствора испытуемого образца (РИО):** в мерную колбу вместимостью 10 мл вносили 0,1 г (точная навеска) модельной смеси и добавляли 0,1 МNaOH до метки, тщательно перемешивая.

**Подлинность:** определение максимумов поглощения РСО и РИО проводили при длине волны  $284 \pm 2$  нм в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см. Образец сравнения - 0,1 МNaOH.

**Содержание фолиевой кислоты  $X$  (мг/мл)** в испытуемом образце модельной смеси определяли по формуле (2.2):

$$X_T = \frac{D_{\text{РИО}} \times m_{\text{РСО}} \times 10 \times 0,5 \times P \times \rho_{\text{РИО}}}{D_{\text{РСО}} \times m_{\text{РИО}} \times 50 \times 10 \times 100} \quad (2.2)$$

где

$D_{\text{РИО}}$  - оптическая плотность РИО;

$D_{\text{РСО}}$  - оптическая плотность РСО;

$m_{\text{РСО}}$  - навеска стандарта, мг;

$m_{\text{РИО}}$  - навеска испытуемого образца, мг

$P$  - содержание фолиевой кислоты в стандартном образце, %

$\rho_{\text{РИО}}$  - плотность испытуемого раствора.

### **Определение подлинности и содержания цианокобаламина.**

Подлинность и содержание цианокобаламина в модельных смесях определяли методом УФ-ВИД спектrophотометрии (СФ) согласно статьи ОФС 1.2.1.1.0003.15 Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (ГФ XIII).

**Подлинность цианокобаламина** определяли путем сравнения максимумов поглощения в стандартном и испытуемом образцах при длине волны  $548 \pm 2$

нм в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см.

**Количественное определение цианокобаламина** проводили спектрофотометрическим методом.

**Используемые в данном методе приборы, материалы, посуда, реактивы:**

- спектрофотометр СФ-2000, весы аналитические, колбы мерные, пипетки градуированные;
- 0,1 М HCl;
- цианокобаламин, стандарт предприятия.

**Приготовление раствора стандартного образца (PCO):** в мерной колбе вместимостью 50 мл растворяли 25 мг (точная навеска) стандартного образца цианокобаламина в 0,1 М HCl. Объем раствора доводили до 50 мл тем же растворителем. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили до метки 0,1 М HCl и перемешивали.

**Приготовление раствора испытуемого образца (РИО):** в мерную колбу вместимостью 10 мл вносили 2,5 г (точная навеска) испытуемого раствора и добавляли 0,1 М HCl до метки, тщательно перемешивая.

**Подлинность цианокобаламина** определяли по максимумам поглощения PCO и РИО при длине волны  $548 \pm 2$  нм в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см. Образец сравнения - 0,1 М HCl.

**Содержание цианокобаламина X (мг/мл)** в испытуемом образце препарата определяют по формуле (2.3):

$$X_T = \frac{D_{\text{РИО}} \times m_{\text{PCO}} \times 10 \times P \times \rho_{\text{РИО}}}{D_{\text{PCO}} \times m_{\text{РИО}} \times 50 \times 10 \times 100} \quad (2.3)$$

где

$D_{\text{РИО}}$  - оптическая плотность РИО;

$D_{\text{PCO}}$  - оптическая плотность PCO;

$m_{\text{PCO}}$  - навеска стандарта, мг;

$m_{\text{РИО}}$  - навеска испытуемого образца, мг



P - содержание цианокобаламина в стандартном образце, %

$\rho_{\text{рнО}}$  - плотность испытуемого раствора.

**Определение микробиологической чистоты.** Испытание проводили согласно ОФС .1.2.4.0002.15 двухслойным агаровым методом в чашках Петри диаметром 90-100 мм.

Требования для категории 3 А:

- общее число аэробных бактерий в 1 см<sup>3</sup> препарата должно быть не более 10<sup>3</sup>;
- общее число грибов в 1 см<sup>3</sup> препарата должно быть не более 10<sup>2</sup>;
- отсутствие бактерий *E. coli*.

## ГЛАВА 3. Разработка состава и технологии жидкой лекарственной формы для ветеринарии

### 3.1 Обоснование состава модельных смесей

С учетом физико-химических и технологических свойств компонентов разрабатываемой лекарственной формы были предложены 3 модельные смеси. Состав приведен в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Состав модельных смесей жидкой лекарственной формы

Наименование сырья	Модельная смесь №1, г/100 мл	Модельная смесь №2, г/100 мл	Модельная смесь №3, г/100 мл
Бутафосфан	10,0	10,0	10,0
Фолиевая кислота	2,2	0,2	0,2
Цианокобаламин (В <sub>12</sub> )	0,01	0,01	0,01
Н-метил-Д-глюкамин	2,2	0,2	0,44
Бутанол	3,0	3,0	3,0
Вода очищенная	до 100 мл	до 100 мл	до 100 мл

При изготовлении составов модельных смесей навески действующих веществ брали с учетом влаги и содержания самого вещества, для чего проводили предварительные вычисления по формуле 3.1:

$$A = (100 - W) \times P / 100, \quad (3.1)$$

где

W – количество влаги, содержащейся в действующем веществе,

P – содержание действующего вещества.

Расчет количества действующих веществ с учетом требуемого объема модельных смесей проводился по формуле 3.2.

$$X = Y \times 100 \times Z / 1000 / A \quad (3.2)$$

где

X - необходимое количество действующего вещества для производства требуемого количества модельной смеси, г;

Y - требуемое количество модельной смеси, мл;

Z- нормативное количество действующего вещества для производства 1000 мл модельной смеси, г;

A - содержание действующего вещества с учетом влаги в натуральных единицах.

### **3.2 Описание технологии приготовления модельных смесей.**

Технология приготовления всех трех модельных смесей идентична, различие представляют только количества загружаемых компонентов - N-метилглюкамина и фолиевой кислоты.

В стеклянную емкость, объемом 1 литр загружали 50% от прописи воды очищенной, включали перемешивающее устройство и загружали бутанол, затем навеску N-метилглюкамина и перемешивали содержимое емкости до полного растворения субстанции.

После этого в полученный раствор навеску фолиевой кислоты и цианокобаламина и снова перемешивали до полного растворения (визуально следили за полным растворением –красное или красно-коричневое окрашивание раствора).

Последним в раствор вносили бутафосфан и перемешивали содержимое емкости еще 10 минут. После отключения перемешивающего устройства довели общий объем водой очищенной до требуемого, согласно прописи, перемешивали еще в течение 15 минут и проводили розлив, укупорку и маркировку флаконов с образцами растворов модельных смесей.

### 3.3 Стандартизация модельных смесей жидкой лекарственной формы после ее приготовления

Все приготовленные модельные смеси были проанализированы по показателям: описание, рН, плотность, подлинность, количественное содержание и микробиологическая чистота. Данные аналитического контроля модельных смесей приведены в таблицах 3.2. и 3.3.

Таблица 3.2

#### Результаты органолептического и микробиологического контроля модельных смесей

№ модельной смеси	Описание препарата		Микробиологическая чистота препарата (категория 3А)
	Требования спецификации к внешнему виду препарата	Результаты наблюдения	
1	3	4	5
Модельная смесь № 1	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Соответствует	Соответствует
Модельная смесь № 2	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Соответствует	Соответствует
Модельная смесь № 3	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Соответствует	Соответствует

Таким образом, органолептический контроль приготовленных модельных смесей и результаты микробиологического исследования показывают, что все составы соответствуют предъявляемым требованиям к внешнему виду препарата.

Стандартизация модельных смесей по показателям рН, плотность, подлинность и количественное определение

Анализируемые показатели	Требования НД	Результаты анализа
1	2	3
<b>Модельная смесь №1</b>		
Подлинность <i>Бутафосфан</i>	Время миграции основного пика на электрофореграмме должно соответствовать времени миграции основного пика на электрофореграмме стандартного образца	Соответствует
<i>Фолиевая кислота</i>	Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны 284 ± 2 нм	Соответствует
<i>Цианокобаламин</i>	Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны 548 ± 2 нм	Соответствует
рН	5,5 – 7,5	7,32
Плотность	0,96 – 1,06 г/см <sup>3</sup>	1,048
Количественное содержание Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	100,6
Фолиевая кислота	21,0 – 23,0 мг/мл	22,57
Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,10
<b>Модельная смесь №2</b>		
Подлинность <i>Бутафосфан</i>	Время миграции основного пика на электрофореграмме должно соответствовать времени миграции основного пика на электрофореграмме стандартного образца	Соответствует
<i>Фолиевая кислота</i>	Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны 284 ± 2 нм	Соответствует
<i>Цианокобаламин</i>	Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны 548 ± 2 нм	Соответствует
рН	5,5 – 7,5	5,5
Плотность	0,96 – 1,06 г/см <sup>3</sup>	1,01
Количественное содержание	90,0 – 110,0 мг/мл	102,6

Бутафосфан		
Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,97
Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,098
<b>Модельная смесь №3</b>		
Подлинность <i>Бутафосфан</i>	Время миграции основного пика на электрофореграмме должно соответствовать времени миграции основного пика на электрофореграмме стандартного образца	Соответствует
<i>Фолиевая кислота</i>	Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны 284 ± 2 нм	Соответствует
<i>Цианокобаламин</i>	Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны 548 ± 2 нм	Соответствует
рН	5,5 – 7,5	7,0
Плотность	0,96 – 1,06 г/см <sup>3</sup>	1,012
Количественное содержание Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	108,63
Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	2,07
Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,11

Из полученных результатов стандартизации трех приготовленных модельных смесей, приведенных в таблицах 3.2 и 3.3, следует, что все приготовленные композиции соответствуют выбранным составам.

В процессе проведения исследования была предложена технологическая схема производства жидкой лекарственной формы. Схема приведена на рисунке 3.1.

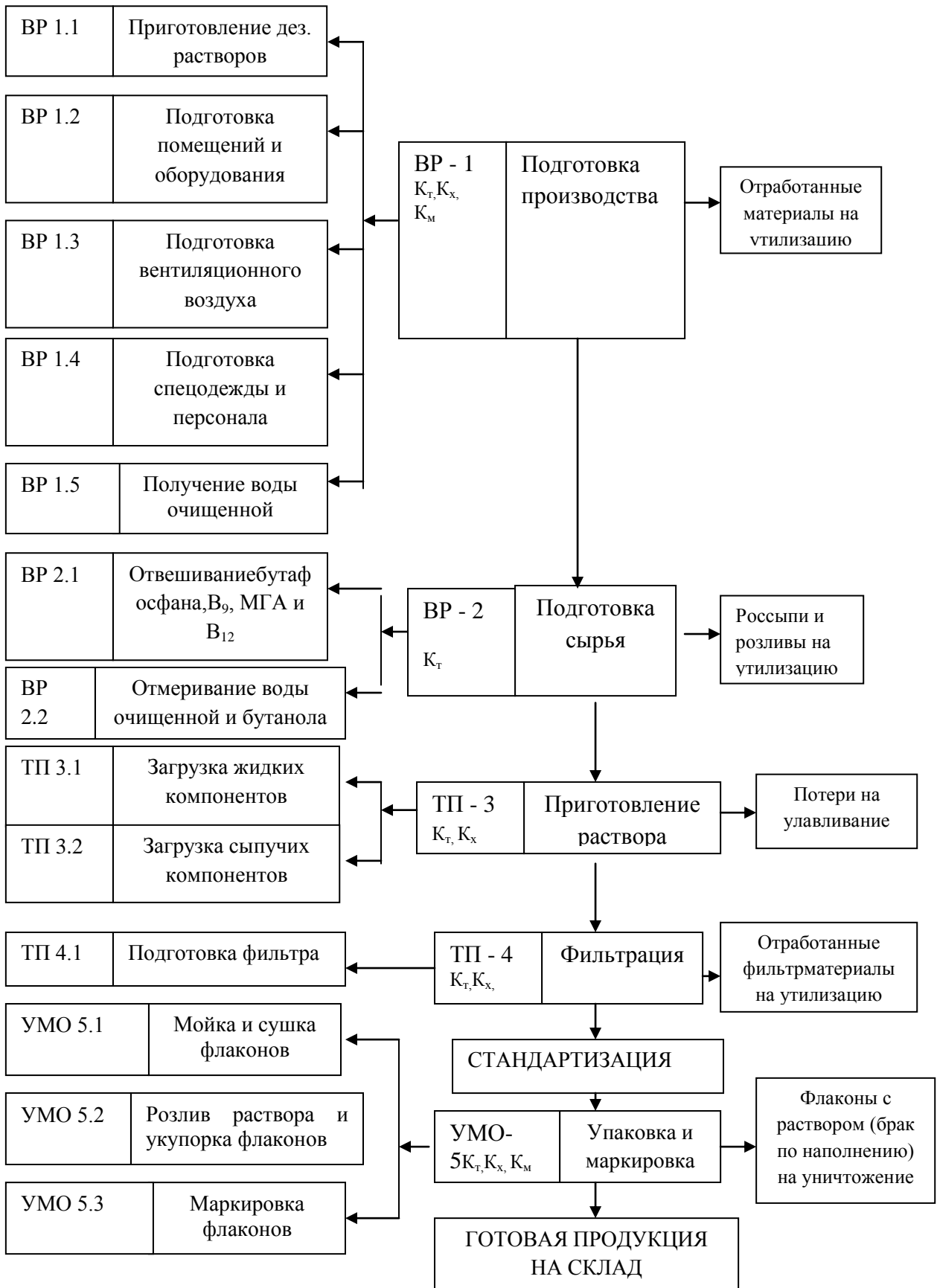


Рис. 3.1 Технологическая схема производства жидкой лекарственной формы для ветеринарии, где  $K_T$ - контроль технологический,  $K_x$ -контроль химический,  $K_M$ - контроль микробиологический

### 3.4 Описание технологической схемы производства жидкой лекарственной формы для ветеринарии

Производство жидких лекарственных форм для ветеринарии должно быть организовано в соответствии с действующими правилами надлежащей производственной практики. Все основные технологические стадии проводятся в категорированных по чистоте помещениях, перед началом поведения каждой технологической операции проводится проверка по санитарному и техническому состоянию инженерных систем, помещений и оборудования, задействованных в производстве жидкой лекарственной формы. Все действия по осуществлению технологического процесса персонал регистрировал в утвержденных формах для ведения записей (проколы серий, рабочие журналы, маршрутные листы по подготовке оборудования и т.п.) [30].

Технология производства жидкой лекарственной формы для ветеринарии включает следующие стадии:

**ВР – 1 Подготовка производства.** Данная стадия включает в себя операции по приготовлению дезинфицирующих растворов, подготовке помещений, оборудования, технологической одежды, персонала, вентиляционного воздуха и воды очищенной.

**ВР – 2 Подготовка сырья.** Технологические операции на этой стадии проводят следующим образом:

- на весах электронных тензометрических отвешивают в подготовленную чистую сухую промаркированную технологическую тару расчетное количество бутафосфана и фолиевой кислоты и N-метилглюкамина отдельно по каждому компоненту и расчетное количество цианокобаламина отвешивают на весах электронных настольных;
- на весах электронных тензометрических отвешивают расчетное количество n-бутилового спирта и воду очищенную.



**ТП – 3 Приготовление раствора.** Данная стадия предназначена для приготовления раствора препарата путем смешивания всех компонентов в ректоре с мешалкой до их полного растворения. Порядок проведения технологических операций на данной стадии следующий:

- в реактор фармацевтический при помощи насоса мембранного пневматического загружают сначала воду очищенную, в количестве 50% от расчетного количества воды, затем расчетное количество н-бутилового спирта;
- загружают через люк в реактор навеску N-метилглюкамина и перемешивают в течение 20 мин до полного растворения субстанции (контроль полноты растворения проводят визуально);
- загружают в реактор навески фолиевой кислоты и цианокобаламина, перемешивают в течение 30 мин до полного растворения (контроль полноты растворения проводят визуально);
- загружают в реактор навеску бутафосфана и догружают к полученной смеси оставшееся количество воды очищенной, далее перемешивают раствор в течение 30 минут до полного растворения бутафосфана (контроль полноты растворения проводят визуально), затем отключают мешалку и предъявляют пробу раствора в лабораторию службы качества на контроль по показателям «описание» и «подлинность».

После получения положительных результатов анализа приготовленный раствор передают на стадию ТП- 4. Фильтрация.

**ТП – 4 Фильтрация.** На данной стадии осуществляется фильтрация раствора через корпусный фильтр. Перед началом фильтрации проводится подготовка фильтра: фильтрующий элемент (материал - полипропилен) с размером пор 10-25мкм вставляют в корпус фильтра, закрепляют уплотнительное соединение. Далее, ведут фильтрацию раствора, перегружая его под давлением из реактора через фильтр в промежуточный сборник.

После фильтрации всего объема раствора, отфильтрованный раствор предъявляют в лабораторию службы качества для стандартизации по

показателям «механические включения», рН, «плотность» и «количественное определение». После положительных результатов стандартизации раствор передают на стадию УМО – 5 Упаковка и маркировка.

**УМО – 5 Упаковка и маркировка.** Технологические операции по розливу раствора в тару и укупорку флаконов проводят на автоматической фасовочной линии. Данная линия укомплектована устройством для этикетирования флаконов с нанесением реквизитов серии на самоклеящиеся этикетки. Во время операции розлива раствора производственным персоналом осуществляется периодический контроль наполненных флаконов по показателю «извлекаемый объем».

После розлива всей серии раствора укупоренные и промаркированные флаконы передают на упаковку в групповую тару (ящики из гофрокартона), часть флаконов отбирают для проведения выпускающего контроля качества по всем показателям качества, согласно спецификации на данный препарат.

На всех стадиях производства осуществляется контроль со стороны производственного персонала и персонала службы качества с регистрацией в соответствующей документации.

Перечень основных контрольных точек технологического процесса приведен в таблице 3.4.

## Контроль производства жидкой лекарственной формы для ветеринарии

1	2	3	4	5	6
Наименование стадии, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля, периодичность контроля	Должность контролирующего и наименование регистрирующего документа
<b>ВР - 1 ПОДГОТОВКА ПРОИЗВОДСТВА</b>					
КТ ВР 1.2 – КТ ВР 1.4 Подготовка воздуха, помещений, оборудования, персонала	Воздух производственных помещений, руки персонала, смывы с оборудования, технологической одежды.	Содержание микроорганизмов	В 1 м <sup>3</sup> воздуха – не более 500 колоний микроорганизмов, наличие споровых микроорганизмов не допускается. Технологическая одежда и руки персонала – не более 10 колоний микроорганизмов, Оборудование – не более 10 колоний микроорганизмов на 1 дм <sup>2</sup> поверхности.	Микробиологический метод, в соответствии с требованиями МУК-4.2.734-99 и РДИ 64-28-84 РДИ 64-29-87 РДИ 64-30-84 РДИ 64-31-84 РДИ 42-505-00 1 раз в неделю	Представитель микробиологической лаборатории в лабораторном журнале
	Воздух производственных помещений (зоны К)	Температура  Относительная влажность	зима 15-21 °С  лето 16-27 °С  40-70 %	РДИ 42-505-00  1 раз в сутки	Сменный технолог в журнале «Контроль параметров воздушной среды»
	Смывы с поверхностей и частей оборудования, контактирующих с	Наличие действующего вещества от предыдущего продукта	Отсутствие	Физико-химический, методика на конкретное вещество При переходе	Химик (лаборант) ОКК  в журнале регистрации смывов с

	продуктом			с одного лекарственного средства на другое	оборудования
КТ ВР 1.5 Подготовка воды очищенной	Вода очищенная	Физико-химические показатели, содержание микроорганизмов	Соответствие требованиям утвержденной спецификации	ГФ XIII, в соответствии с графиком отбора	Персонал лаборатории службы качества
1	2	3	4	5	6
<b>ВР-2 ПОДГОТОВКА СЫРЬЯ</b>					
КТ ВР 2.1 Взвешивание бутафосфана, фолиевой кислоты, N-метилглюкамина, цианкообаламина	Предел погрешности измерений, г  Количество, кг	Каждое наименование сырья	Согласно регламентным загрузкам	Весы	Сменный технолог в протоколе производства серии
КТ ВР 2.2 Отмеривание воды очищенной и бутанола	Количество, кг	Каждое наименование сырья	Согласно регламентным загрузкам	Весы Мерная емкость Каждая технологическая операция	Сменный технолог в протоколе производства серии
<b>ТП – 3 ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА</b>					
КТ ТП 3.1 Приготовление раствора, Реактор	Загружаемое сырье: - жидкие компоненты - сыпучие компоненты	Количество загружаемого сырья	Согласно регламентным загрузкам	Визуально Мерное стекло Каждая технологическая операция	Сменный технолог в протоколе производства серии

КТ ТП 3.2 Приготовление раствора, Реактор	Растворение гексафосфана, фосфорной кислоты, N- метилглюко- -мина, цианокоба- ламина	Полнота растворения	Отсутствие нерастворив- шихся компонентов	Визуально Стеклянная колба (100 мл) Каждая технологичес- кая операция	Сменный технолог в протоколе производства серии
1	2	3	4	5	6
КТ ТП 3.3 Приготовление раствора, Реактор	Раствор	Соответствие спецификации и Подлинность	Внешний вид  Подлинность	Органолептич- ески, НД на препарат	Персонал лаборатории службы качества в протоколе анализа и протоколе производства серии
<b>ТП – 4 ФИЛЬТРАЦИЯ</b>					
КТ ТП 3.4-3 Фильтрация	Фильтрат Емкость с первой порцией фильтрата	Качество фильтрации	Показатели качества: механические включения, рН, плотность, количественно е определение	ГФ XIII, НД на препарат	КТ ТП 3.4-3 Фильтрация
<b>УМО 5 УПАКОВЫВАНИЕ, МАРКИРОВАНИЕ</b>					
УМО 5.1 Розлив (фасовка) раствора. Автомати- ческая линия розылива и укупорки во	Качество фасовки, укупорки и маркировка и	Герметичнос- ть упаковки, Внешний вид этикетки,	Соответствие оригинал- макету товарной этикетки	Визуально, постоянно	Сменный технолог в протоколе упаковки серии
		Извлекаемы й объем			

флаконы	Раствор во флаконах	Описание, рН Плотность, Подлинность, Количественное содержание, Извлекаемый объем, Микробиологическая чистота	Нормы согласно спецификации на готовую продукцию	ГФ XIII, Методы согласно НД на препарат	Персонал лаборатории службы качества в протоколе анализа и паспорте качества на серию препарата
1	2	3	4	5	6
УМО 5.2 Упаковка в групповую тару. Ящики из гофрированного картона	Качество упаковки	Количество флаконов, шт., Количество инструкций по применению препарата, шт.	Соответствие спецификации	Визуально, каждая товарная серия	Сменный технолог в протоколе упаковки серии
		Маркировка ящика	Соответствие оригинал-макету транспортной этикетки		

**Выводы по главе:**

Впервые экспериментально разработаны составы жидкой лекарственной формы на основе бутафосфана для ветеринарии с витаминами группы В и введением в состав композиции вспомогательных веществ, обеспечивающих стабильность препарата.

Разработана технологическая схема производства лекарственного препарата с учетом требований GMP и апробирована на базе предприятия ООО«Белфармаком» (о чем свидетельствует Акт апробации технологии, см. Приложение А).

## ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОНОВЕ БУТАФОСФАНА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ

В основу определения сроков годности положено изучение стабильности лекарственного средства с использованием и физико-химических и микробиологических методов анализа, указанных в общих фармакопейных статьях [4].

Для подтверждения первоначально установленного срока годности (2 года) разработанных составов жидкой лекарственной формы в рамках данного исследования были проведены долгосрочные испытания по изучению стабильности всех трех модельных смесей в естественных условиях при хранении их в защищенном от света месте.

### 4.1 Стабильность модельных смесей по органолептическим показателям и микробиологической чистоте.

В процессе хранения модельных смесей все составы были проанализированы по внешнему виду. Полученные результаты органолептического контроля представлены в таблице 4.1

Таблица 4.1

Данные стабильности модельных смесей по показателям  
описание и микробиологическая чистота

№ серии модельной смеси	Требования по спецификации к внешнему виду препарата	Результаты наблюдения	Сроки наблюдения
1	2	3	4
<b>Модельная смесь №1</b>			
Серия № 1	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев



		Не соответствует	12 месяцев
		Не соответствует	18 месяцев
		Не соответствует	24 месяца
Серия № 2	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев
		Не соответствует	12 месяцев
		Не соответствует	18 месяцев
		Не соответствует	24 месяца
Серия № 3	Прозрачная жидкость от красного до красно – коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев
		Не соответствует	12 месяцев
		Не соответствует	18 месяцев
		Не соответствует	24 месяца
<b>Модельная смесь №2</b>			
Серия № 1	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев
		Соответствует	12 месяцев
		Соответствует	18 месяцев
		Соответствует	24 месяца
Серия № 2	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев
		Соответствует	12 месяцев
		Соответствует	18 месяцев
		Соответствует	24 месяца
Серия № 3	Прозрачная жидкость от красного до красно – коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев
		Соответствует	12 месяцев
		Соответствует	18 месяцев
		Соответствует	24 месяца
<b>Модельная смесь №3</b>			
Серия № 1	Прозрачная жидкость от красного до красно – коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев

		Соответствует	12 месяцев
		Соответствует	18 месяцев
		Соответствует	24 месяца
Серия № 2	Прозрачная жидкость от красного до красно – коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев
		Соответствует	12 месяцев
		Соответствует	18 месяцев
		Соответствует	24 месяца
Серия № 3	Прозрачная жидкость от красного до красно – коричневого цвета	Соответствует	3 месяца
		Соответствует	6 месяцев
		Соответствует	9 месяцев
		Соответствует	12 месяцев
		Соответствует	18 месяцев
		Соответствует	24 месяца

Таким образом, сравнивая полученные результаты на различных сроках наблюдения, органолептический контроль серий модельных смесей показал, что в течение срока хранения 9 месяцев все серии трех модельных смесей выдерживают требования к внешнему виду, а на сроке наблюдения 12 месяцев в 3-х сериях модельной смеси №1 выявлены несоответствия.

При визуальном осмотре флаконов с испытуемым раствором состава модельной смеси №1 наблюдалось изменение окраски раствора до темно-коричневого цвета и наличие осадка, наблюдаемого при вращении флакона.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что при хранении жидкой лекарственной формы витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота, загруженные в количествах, выбранных для состава модельной смеси № 1 теряют свою растворимость в воде через 12 месяцев.

Испытания на микробиологическую чистоту были проведены на последнем сроке наблюдений. Для всех серий разработанных составов модельных смесей № 1, № 2 и № 3 полученные результаты соответствуют установленным требованиям для данной категории лекарственного препарата.

Таким образом, дальнейшие исследования стабильности жидкой лекарственной формы для ветеринарии проводились для составов модельных смесей № 2 и № 3 соответственно, так как все серии этих составов выдерживают требования, предъявляемые к внешнему виду.

#### 4.2 Стабильность модельных смесей №2 и № 3 по показателям рН и плотность.

Результаты аналитического контроля при хранении модельных смесей по показателям рН и плотность, приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Данные изучения стабильности модельных смесей  
по плотности и рН

№ серии модельной смеси	Результаты наблюдений		Сроки наблюдения
	Требования спецификации рН от 5,5 до 7,5	Требования спецификации Плотность от 0,96 до 1,06, г/см <sup>3</sup>	
1	2	3	4
<b>Модельная смесь №2</b>			
Серия № 1	5,5	1,01	3 месяца
	5,5	- // -	6 месяца
	5,6	- // -	9 месяцев
	5,65	- // -	12 месяцев
	5,68	- // -	18 месяцев
	5,75	- // -	24 месяца
Серия №2	5,5	1,01	3 месяца
	5,52	- // -	6 месяца
	5,61	- // -	9 месяцев
	5,64	- // -	12 месяцев
	5,69	- // -	18 месяцев
	5,73	- // -	24 месяца
Серия №3	5,5	1,01	3 месяца
	5,52	- // -	6 месяца

	5,58	- // -	9 месяцев
	5,65	- // -	12 месяцев
	5,69	- // -	18 месяцев
	5,75	- // -	24 месяца
<b>Модельная смесь №3</b>			
Серия №1	7,0	1,012	3 месяца
	7,0	- // -	6 месяца
	7,0	- // -	9 месяцев
	6,9	- // -	12 месяцев
	6,85	- // -	18 месяцев
	6,85	- // -	24 месяца
Серия № 2	7,03	1,013	3 месяца
	7,03	- // -	6 месяца
	6,93	- // -	9 месяцев
	6,87	- // -	12 месяцев
	6,84	- // -	18 месяцев
	6,83	- // -	24 месяца
Серия № 3	7,0	1,012	3 месяца
	7,0	- // -	6 месяца
	6,96	- // -	9 месяцев
	6,92	- // -	12 месяцев
	6,87	- // -	18 месяцев
	6,85	- // -	24 месяца

Из данных таблицы видно, что величина рН и плотность во всех сериях модельных смесей №2 и №3 при хранении в естественных условиях в течении 24 месяцев (предварительно установленного срока годности) соответствуют предъявляемым требованиям.

### 4.3 Определение подлинности и количественного содержания в модельных смесях № 2 и № 3

Испытания на подлинность проводили согласно методикам описанным во второй главе на конечном сроке наблюдений изучения стабильности – 24 месяца. Полученные результаты подлинности по бутафосфану представлены на рисунках 4.1, 4.2 и 4.3.

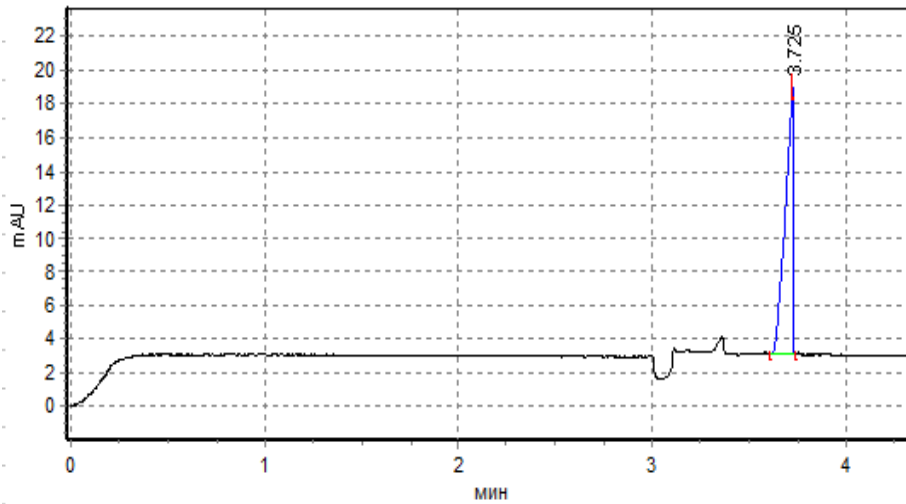


Рис. 4.1 Электрофореграмма раствора стандартного образца

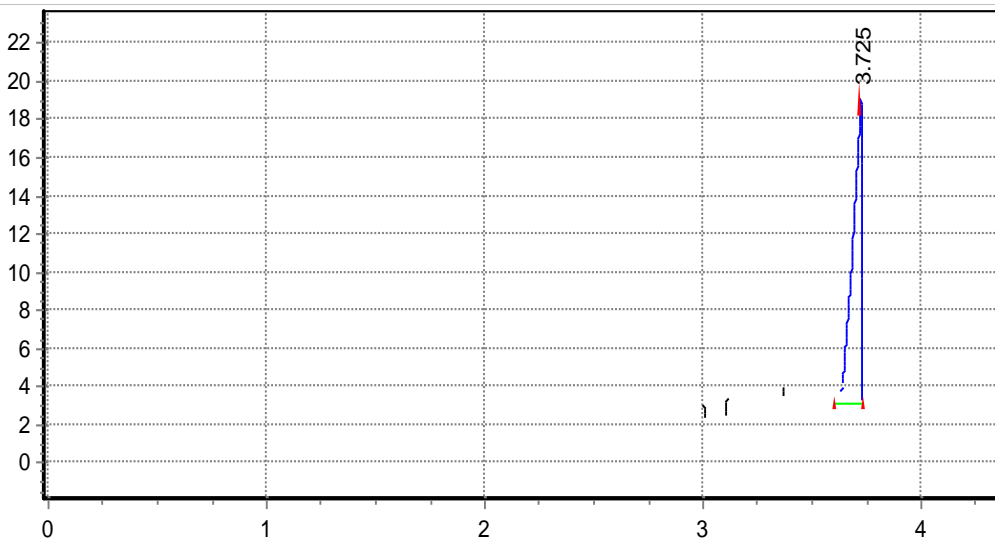


Рис. 4.2 Электрофореграмма модельной смеси №2

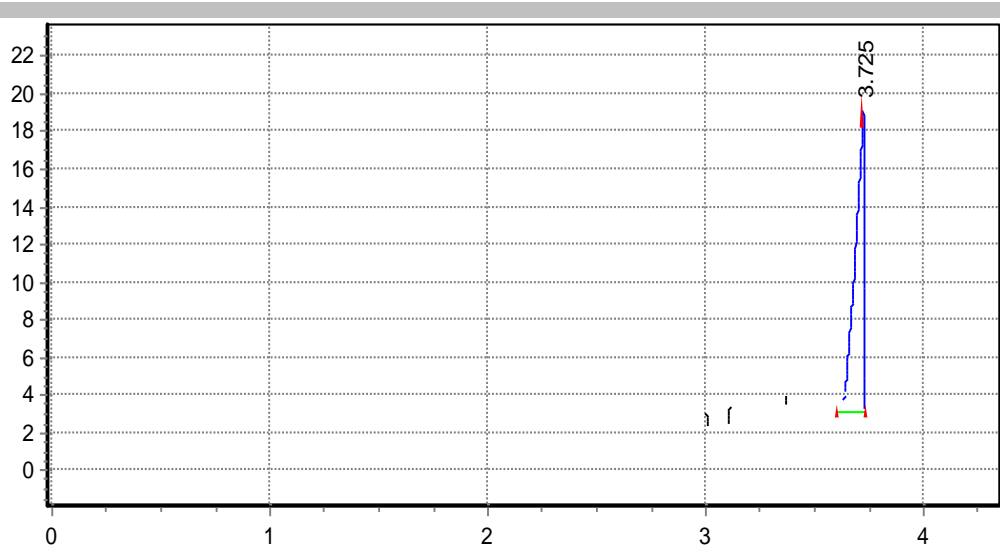


Рис. 4.3 Электрофореграмма модельной смеси №3

Данные испытаний на подлинность по бутафосфану в модельных смесях представлены в общем виде на двух электрофореграммах.

Такое предоставление полученных данных обусловлено тем, что при проведении анализа всех испытуемых серий модельных смесей №2 и №3 на подлинность по бутафосфану результаты оказались идентичными - время миграции основного пика на электрофореграммах раствора стандартного образца (см. рис. 3.1) около 4 минут, совпадает с временем миграции пика бутафосфана на электрофореграммах испытуемых растворов модельных смесей (см. рис. 4.2 и 4.3). Данные результаты вполне соответствуют требованиям спецификации.

Результаты определения подлинности фолиевой кислоты и цианокобаламина в модельных смесях приведены в таблице 4.3.

Результаты подлинности модельных смесей  
по фолиевой кислоте и цианокобаламину

№ серии модельной смеси	Анализируемый показатель	Требования спецификации	Результаты контроля
1	2	3	4
Модельная смесь №2			
Серия №1	Подлинность <i>Бутафосфан</i>	Время миграции основного пика на электрофореграмме должно соответствовать времени миграции основного пика на электрофореграмме стандартного образца Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны $284 \pm 2$ нм Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны $548 \pm 2$ нм	Соответствует
Серия №2	<i>Фолиевая кислота</i>		Соответствует
Серия №3			<i>Цианокобаламин</i>
Модельная смесь №3			
Серия №1	Подлинность <i>Бутафосфан</i>	Время миграции основного пика на электрофореграмме должно соответствовать времени миграции основного пика на электрофореграмме стандартного образца Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны $284 \pm 2$ нм Спектр раствора испытуемого образца в области от 200 нм до 600 нм должен иметь максимумы поглощения при длине волны $548 \pm 2$ нм	Соответствует
Серия №2	<i>Фолиевая кислота</i>		Соответствует
Серия №3			<i>Цианокобаламин</i>

Как видно из данных в таблице, испытания на подлинность по фолиевой кислоте и цианокобаламину, содержащихся в составах модельных смесей №2 и №3 после хранения в естественных условиях в течение всего срока – 24 месяца, оказались соответствующими требованиям спецификации.

Количественное содержание бутафосфана, фолиевой кислоты и цианокобаламина в составах модельных смесей №2 и №3 определяли согласно методикам, описанным во второй главе и формулам (2.1), (2.2) и

(2.3) в промежуточные сроки хранения (6, 12 и 24 месяца). Полученные результаты приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Данные стабильности модельных смесей №2 и №3 по количественному содержанию

№ серии модельной смеси	Анализируемый показатель	Требования спецификации	Результаты контроля	Сроки наблюдения	
1	2	3	4	5	
<b>Модельная смесь №2</b>					
Серия №1	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	101,60	6 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,90		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,095		
	12 месяцев	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	94,30	
		Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,84	
		Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,090	
		24 месяца	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	90,51
			Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,78
			Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,087
Серия №2	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	100,92	6 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,9		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,096		
	12 месяцев	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	95,0	
		Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,86	
		Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,091	
	24 месяца	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	89,81	
		Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,80	
		Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,089	
Серия №3	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	101,2	6 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,92		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,093		
	12 месяцев	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	96,05	
		Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,88	
		Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,090	
	24 месяца	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	90,0	
		Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,80	
		Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,087	
<b>Модельная смесь №3</b>					
Серия №1	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	103,51	6 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	2,0		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,107		



	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	100,3	12 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,96		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,101		
	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	98,83	24 месяца	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,90		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,099		
Серия №2	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	102,2	6 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,97		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,105		
	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	99,55	12 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,97		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,099		
	Серия №3	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	98,10	24 месяца
		Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,92	
		Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,095	
Бутафосфан		90,0 – 110,0 мг/мл	103,0	6 месяцев	
Фолиевая кислота		1,8 – 2,2 мг/мл	2,0		
Цианокобаламин		0,09 – 0,11 мг/мл	0,106		
Серия №3	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	99,97	12 месяцев	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,95		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,010		
	Бутафосфан	90,0 – 110,0 мг/мл	98,74	24 месяца	
	Фолиевая кислота	1,8 – 2,2 мг/мл	1,91		
	Цианокобаламин	0,09 – 0,11 мг/мл	0,098		

Проведя анализ данных, приведенных в таблице, видно, что значения содержания действующих веществ в сериях модельной смеси №3 на разных сроках наблюдения снижаются незначительно и находятся в требуемых пределах, что говорит о стабильности данного состава в течение установленного срока годности.

По сравнению с результатами количественного определения в модельной смеси №3 в сериях модельной смеси №2 наблюдается снижение количественного содержания действующих веществ на сроках хранения 12 месяцев и 24 месяца.

При этом, содержание бутафосфана, фолиевой кислоты и цианокобаламина, рассчитанное при испытаниях на последнем сроке наблюдения, оказалось ниже установленных спецификацией значений.

Вероятной причиной нестабильности данного состава может являться меньшее содержание N-метилглюкамина в растворе по сравнению с содержанием его в растворе модельной смеси №3.

Таким образом, установлено, что состав модельной смеси № 2 является нестабильным при хранении в естественных условиях в течение предварительно установленного срока годности – 2 года, а состав модельной смеси №3 выдерживает требованиям спецификации по всем показателям качества для жидкой лекарственной формы данного состава в течение всего срока хранения.

#### **4.4 Разработка норм качества жидкой лекарственной формы для ветеринарии.**

Исходя из полученных результатов по изучению стабильности разработанных составов модельных смесей, при хранении их в естественных условиях было установлено, что оптимальным составом, выдерживающим все требования в течение первоначально установленного срока годности – 24 месяца является состав модельной смеси №3:

бутафосфан - 10 г,

цианокобаламин - 0,01 г,

фолиевая кислота - 0,2 г,

N-метилглюкамин - 0,44 г,

Бутанол - 3,0 г,

Вода очищенная - до 100 мл.

По итогам проведенных исследований по изучению срока годности разработанных составов модельных смесей были предложены нормы качества на жидкую лекарственную форму для ветеринарии, приведенные в таблице 4.5

Показатели качества, нормы и методы стандартизации жидкой  
лекарственной формы для ветеринарии

Наименование показателя	Характеристика и норма	Метод испытания
Описание (внешний вид)	Прозрачная жидкость от красного до красно-коричневого цвета	Визуальный
рН	5,5-7,5	Потенциометрически ГФ XIII ОФС.1.2.1.0004.15 Ионометрия, метод 3
Плотность, г/см <sup>3</sup>	0,96 – 1,06	ГФ XIII ОФС.12.1.0014.15 Плотность, метод 3
Подлинность бутафосфана	Сравнение по времени миграции	Метод капиллярного электрофореза (КЭФ)
Содержание бутафосфана, мг/мл	90,0 – 110,0	Метод капиллярного электрофореза (КЭФ)
Подлинность фолиевой кислоты	Сравнение максимумов поглощения при длине волны 284±2 нм	Метод УФ-ВИД спектрофотометрии ГФ XIII ОФС.1.2.1.1.0003.15
Содержание фолиевой кислоты, г/мл	1,8 – 2,2	Метод спектрофотометрии
Подлинность цианокобаламина	Сравнение максимумов поглощения при длине волны 548±2 нм	Метод УФ-ВИД спектрофотометрии ГФ XIII ОФС.1.2.1.1.0003.15
Содержание цианокобаламина, мг/мл	0,09 – 0,11	Метод спектрофотометрии
Микробиологическая чистота	Общее число анаэробных бактерий не более 10 <sup>3</sup> в 1 см <sup>3</sup> Общее число грибов - не более 10 <sup>2</sup> в 1 см <sup>3</sup> Отсутствие E.coli в 1 см <sup>3</sup>	ГФ XIII ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота Категория 3А

Согласно требований ГФХП, предъявляемым к растворам для перорального введения, кроме предложенных в таблице 4.5 норм качества, обязательно в спецификацию жидкой лекарственной формы должны быть включены такие показатели, как «извлекаемый объем» и требования к упаковке, маркировке и хранению препарата.

**Выводы по главе:**

Изучены сроки годности модельных смесей разработанной жидкой лекарственной формы. Установлено, что жидкая лекарственная форма состава модельной смеси №3 соответствует всем анализируемым показателям в течение первоначально установленного срока годности – 24 месяца.

Разработаны нормы качества на жидкую лекарственную форму для ветеринарии по показателям: внешний вид, рН, плотность, подлинность, количественное содержание бутафосфана, фолиевой кислоты и цианокобаламина, микробиологическая чистота.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По результатам изучения литературных данных и патентов, установлено, что в настоящее время частота возникновения и прогрессирования заболеваний, связанных с нарушениями обменных процессов в организме сельскохозяйственной птицы в масштабах промышленного птицеводства является важной медико-социальной проблемой ветеринарии.

2. При проведении сравнительного анализа современного рынка производства отечественных лекарственных препаратов относящихся к стимуляторам обменных процессов для ветеринарии, выявлено преобладание препаратов импортного производства. Причем их число от общего числа ввозимых в страну лекарственных средств для ветеринарии, составляет менее 8%.

3. На основании экспериментально-теоретических исследований предложен состав жидкой лекарственной формы для ветеринарии стимулирующего действия с терапевтическим комплексом бутафосфана - цианокобаламин - фолиевая кислота и МГА, показана зависимость эффективности технологии от количественного состава введенных в состав лекарственной формы компонентов: наиболее целесообразен фракционный состав с содержанием бутафосфана – 10,0 мг/мл, фолиевой кислоты – 0,2 мг/мл, цианокобаламина – 0,01 мг/мл и МГА - 0,44 мг/мл раствора.

4. На основании проведенных исследований по изучению долгосрочной стабильности модельных смесей, установлены сроки годности препарата и обоснованы показатели качества для предложенного состава препарата, удовлетворяющие требованиям Государственной Фармакопеи 13 – го издания.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АТФ- аденозинтрифосфат

АДФ - аденозиндифосфат

ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛФ - лекарственная форма

БАВ - биологически активные вещества

ЖЛФ - жидкая лекарственная форма

ОФС - общая фармакопейная статья

НД - нормативная документация

Нм - нанометр

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Альтернативная терапия. Современные методы профилактики и лечения при нарушениях обмена веществ в организме птицы» Н.А. Кольберг, кандидат ветеринарных наук, доцент Т.Р. Швецова, начальник ОНРИ, Уральская ГСХА Т.М. Пасынкевич, ветеринарный врач, Германия, г. Герн Н. А. Кольберг Альтернативная терапия. Современные методы профилактики и лечения при нарушениях обмена веществ в организме птицы / Н.А. Кольберг, Т.Р. Швецова, Т.М. Пасынкевич/[Электронный ресурс] Режим доступа: <http://webpticeprom.ru/ru/articles-veterinary>
2. ВИДАЛЬ Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» [Электронный ресурс] / – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/veterinar/molecule/butafosfan>
3. Виктория Лопатюк Катозал — уникальный стимулятор обмена веществ домашних животных / Форум // Ветеринария/[Электронный ресурс]– Режим доступа: <http://wap.rovnoksu.unoforum.pro/?1-6-30-00000009-000-0>
4. Государственная фармакопея Российской Федерации 13-го издания (ГФХIII)
5. Жукова Н.Н. Повышение продуктивности и жизнеспособности птицы [Электронный ресурс] / – Режим доступа: [https://www.vidal.ru/veterinar/podrobno-o-preparate/nitamin\\_or](https://www.vidal.ru/veterinar/podrobno-o-preparate/nitamin_or)
6. Журнал Ценовик [Электронный ресурс] / – Режим доступа: <http://tsenovik.ru/spravochnik/veterinarnye-preparaty-opisanie-i-primenenie/butafosfan/>
7. Импорт ветеринарных препаратов в Россию по итогам 1-2 кв. 2016 г. / журнал Ценовик / [Электронный ресурс]– Режим доступа: <http://tsenovik.ru/articles/veterinariya/import-veterinarykh-preparatov-v-rossiyu-po-itogam-1-2-kv-2016-g-/>
8. Мифтахутдинов, А. В. Экспериментальные подходы к диагностике стрессов в птицеводстве (обзор) / А. В. Мифтахутдинов // С.-х. биология. Сер. Биология животных. – 2014. – № 2. – С. 20–30.



9. Муртазаева Р. Н. Бройлерное птицеводство Волгоградской области / Р. Н. Муртазаева, И. В. Лучина // Птицеводство. – 2014. – № 9. – С. 9–12.
10. М.М. Мусалимов Российское птицеводство: состояние и перспективы развития – статья из Журнала « Известия Оренбургского государственного аграрного университета» - Выпуск № 1 (51) / 2015 [Электронный ресурс] / – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/rossiyskoe-ptitsevodstvo-sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya-1>.
11. Научная библиотека диссертаций и авторефератов /dissercat/ [Электронный ресурс]- Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/nauchnoe-obosnovanie-povysheniya-obmena-veshchestv-i-myasnoi-produktivnosti-ptitsy-pri-ispol#ixzz4XvJZ7roW>
12. Научная библиотека диссертаций и авторефератов / [Электронный ресурс]– Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/razrabotka-sostava-i-tehnologii-plazmozameshchayushchego-rastvora-kompleksnogo-deistviya#ixzz46p8CPrCI>
13. Научное обоснование повышения обмена веществ, мясной продуктивности птицы при использовании биологически активных добавок тема диссертации и автореферата по ВАК 06.02.02, доктор сельскохозяйственных наук Корнилова, Валентина Анатольевна Научная библиотека диссертаций и авторефератов / [Электронный ресурс]– Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/nauchnoe-obosnovanie-povysheniya-obmena-veshchestv-myasnoi-produktivnosti-ptitsy-pri-ispolzo#ixzz4ui71z36o>
14. Нечаев, В. И. Экономика промышленного птицеводства – региональный аспект / В. И. Нечаев, С. Д. Фетисов. – Краснодар, 2013.
15. Обоснование эффективности применения фитазы в птицеводстве / [Электронный ресурс]– Режим доступа: [http://pticainfo.ru/article/?ELEMENT\\_ID=1664](http://pticainfo.ru/article/?ELEMENT_ID=1664)

16. Околелова Т.М. Повышение продуктивности и сохранности бройлеров при использовании препаратов Стролитин и Бутофан ОР [Электронный ресурс] / Т.М. Околелова, Р.Ш. Мансуров, Л.В. Кривопишина [и др.] // WebPticeProm.ru/– Режим доступа:  
<http://webpticeprom.ru/ru/articlesveterinary?pageID=1432013509>
17. Околелова Т.М. Эффективность препарата Волстар при выпойке бройлерам / Т.М. Околелова, Р.Ш. Мансуров, Е.В. Хребтова // Птицеводство. – 2014. - №7. – С. 13 – 16.
18. Орбец В. А Стресс и его коррекция у животных : учебное пособие / В. А. Орбец И. И. Некрасова О. Г. Сапожникова. – Ставрополь : ООО «Респект», 2013 – 52 с.
19. Пат. 2521369 Рос. Федерация, МПК А61К 31/194; А61Р 1/14. Препарат для стимуляции обменных процессов, профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний телят в ранний постнатальный период [Электронный ресурс] / Е.П. Евглевская, А.А. Евглевский, Т.А. Евглевская, И.А. Геков ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО Курск.гос. сельхоз. ак-я им. И.И. Иванова, Курск. науч. исслед. ин-т агропр. пр. Россельхозак-и – № 2013105282/15; заявл. 07.02.2013; опубл. 27.06.2014, Бюл. № 18. / [Электронный ресурс]– Режим доступа:  
<http://www.freepatent.ru/patents/2521369>
20. Патентный поиск, 2012-2017 RU 2472528: FindPatent.ru  
 // [Электронный ресурс] / – Режим доступа:  
<http://www.findpatent.ru/patent/247/2472528.html>
21. Перспективы применения натуральных стимуляторов роста в птицеводстве/ Н.Мухина, А.Коротков, И.Мартынова, Ф.Зайцев // Птицеводческое хозяйство. Птицефабрика.-2011.-№5.- С. 11-18.
22. Правила надлежащей производственной практики.
23. Россельхознадзор/ Регистрация и лицензирование федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору/ реестр ЛС для ветеринарного применения

24. Савченко А.А.. Витамины как основа иммунометаболической терапии / А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков. – Красноярск: Издательство КрасГМУ2011. 2011
25. Синдром метаболической усталости кур-несушек в период интенсивной яйцекладки Хохрин С.Н., Волкова И.И.  
<sup>1</sup> СПбГАУ журнал: Известия Санкт-Петербургского Государственного Аграрного Университета Издательство: Санкт-Петербургский государственный аграрный университет (Санкт-Петербург) режим доступа:<https://elibrary.ru/>
26. Соколов М.Н. Биотехнологические приемы оптимизации обменных процессов у птицы [Текст]/ Соколов М.Н. / Библиографическое описание // Журнал Молодой ученый. — 2015. — №19. — С. 320-322/[Электронный ресурс]– Режим доступа: <http://moluch.ru/archive/99/22184/>
27. Справочник АПК → Ветеринарные препараты//[Электронный ресурс]– Режим доступа: <http://www.agronational.ru>
28. Физико-химические и фармакологические свойства N-метилглюкамина и его применение в фармацевтической технологии //[Электронный ресурс] / – Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=41101>
29. Фисинин, В. И. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве – от витаминов к витагенам / В. И. Фисинин, П. Сурай // Птица и птицепродукты. – 2014. – № 1. – 68 с.
30. Цианокобаламин (В12) /Ветеринарка. Ру// ветеринарные препараты //[Электронный ресурс]– Режим доступа: <http://www.veterinarka.ru/vetmedicaments/cianokobalamin-vitamin-b12.html>
31. Электронная медицина /витаминно-минеральные премиксы //[Электронный ресурс] / – Режим доступа: <http://www.elm.su/>
32. FindPatent.ru - патентный поиск, 2012-2017 RU 2472528: //[Электронный ресурс] / – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/247/2472528.html>
33. Downs, K. M. Selenium Source Effect on Broiler Carcass Characteristics, Meat

- Quality and Drip Loss / K. M. Downs, J. B. Hess & S. F. Bilgili // *Journal of Applied Animal Research*. – 2000. – 18(1). – 61–71. 218.
34. Effects of dietary medium-chain fatty acids on performance, carcass characteristics, and some serum parameters of broiler chickens / B. Shokrollahi, Z. Yavari & A. H. Kordestani // *British Poultry Science*. – 2014. – 55(5). – P. 662– 667. 172 223. Effectsofdifferentlevelsofvitamin E Ongrowthperformance.
35. Growth response, blood characteristics and copper accumulation in organs of broilers fed on diets supplemented with organic and inorganic dietary copper sources / A. V. Jegede, O. O. Oduguwa, A. M. Bamgbose et al. // *British Poultry Science*. – 2011. – № 52(1). – P. 133–139.
36. Kim, Byoung-Chul. Influence of dietary  $\alpha$ -tocopheryl acetate supplementation on cholesterol oxidation in retail packed chicken meat during refrigerated storage / Byoung-Chul Kim, Youn-Chul RYU, Yoon-Je CHO & MinSuk RHE // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70:4. – 2006. – P. 808–814.
37. Panda, A. K. Alleviate poultry heat stress through antioxidant vitamin supplementation / A. K. Panda // *Poultry International*. – 2011. – Vol. 50. – № 8. – P. 20–22.
38. Jarosewicz, K. Preslaughter handling as a cause of stress in poultry / K. Jarosewicz, M. Slowinski // *Med. veter.* – 2011. – Vol. 67. – № 5. – P. 309–312.
39. Kijowski, J. Induction of DPM changes in broiler chickens and characteristics of myopathy symptoms / J. Kijowski, E. Kupinska // *Bull. Veter. Inst. in Pulawy*. – 2012. – Vol. 56. – № 2. – P. 217–223.
40. Levels of dietary chromium in rations for male broilers kept under heat stress from one to 42 days of age / R. G. M. V. Vaz, R. F. M. Oliveira, J. L. Donzele // *Arq. Brasil. Med. veter. Zootecn.* – 2009. – Vol. 61. – № 2. – P. 484– 490.
41. Surai, P. F. Effects of mycotoxins on antioxidant status and immunity / P. F. Surai, Y. E. Dvorska ; D. E. Diaz (ed.) // *The Mycotoxin Blue Book*. – Nottingham University Press, 2005. – P. 93–137.

42. Sredstva-i-metody-diagnostiki-bolezney/2910-patologiya-fosforno-kalciyevogo-obmena.html//[Электронныйресурс]–Режимдоступа: <http://handcent.ru/>
43. Surai, P. F. Minerals and antioxidants / P. F. Surai ; J. Taylor-Pickard, Tucker (eds.) // Re-defining mineral nutrition. – Nottingham University Press, 2005. – P. 147–178.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт опробации технологии