

УДК 619.615; 619.618:414.1

**САЧУК Р.М.**, канд. вет.наук, e-mail: sachuk.08@ukr.net

**ЖИГАЛЮК С.В.**, e-mail: ieuaan@ukr.net

*Дослідна станція епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН*

**КУЛІНІЧ О.В.\***, e-mail: olyakulnch@gmail.com

*Інститут ветеринарної медицини НААН*

**КАЛИНОВСЬКА Л.В.**, e-mail: lyuba.scivp@gmail.com

*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок*

**КАЦАРАБА О.А.**, канд. вет.наук, e-mail: katsaraba@gmail.com

*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*

## **ВИЗНАЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ УТЕРОТОНІЧНОГО ПРЕПАРАТУ «УТЕРОДЕВ»**

*Проведені дослідження з вивчення стабільності ін'єкційного препарату «Утеродев» на основі пропранололу гідрохлориду при зберіганні в флаконах з темного скла. Визначено, що препарат не змінюється при зберіганні у звичайних умовах при температурі не вище 25°C і відносній вологості 60±5%. Впродовж випробувань коливання показників рН і вмісту пропранололу гідрохлориду дослідних зразків препарату знаходились у межах допустимих відхилень, а мікробна контамінація відсутня. Стабільність «Утеродеву» обумовлена наявністю у препараті консерванту бензилового спирту. Термін зберігання препарату складає 2 роки.*

***Ключові слова:** пропранолол гідрохлорид, стабільність, термін придатності, «Утеродев».*

**Вступ.** Для лікування розладів скоротливої функції матки (атонії та гіпотонії), профілактики післяродових ускладнень (затримка посліду, синдром ММА, тощо) та для застосування у комплексній терапії ендометритів та метритів, стимуляції родової діяльності, покращення заплідненості, отримання ембріонів у тварин-донорів, ПП «Біофарм» спільно з Дослідною станцією епізоотології ІВМ НААН розроблено новий ін'єкційний препарат «Утеродев», на основі пропранололу гідрохлориду. Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є дослідження їх стабільності при зберіганні. Вивчення терміну придатності нових лікарських препаратів з метою отримання інформації про зміну їх якості з часом під впливом факторів навколишнього середовища (температури, вологості, освітлення тощо) є обов'язковим видом фармацевтичних досліджень [1].

**Метою роботи** було дослідження терміну придатності ін'єкційного препарату «Утеродев» при зберіганні у флаконах з темного скла у споживчому пакуванні (картонних коробках).

---

\* Аспірант, науковий керівник – канд. вет. наук **Сачук Р.М.**

**Матеріали і методи досліджень.** В роботі використано нову розробку – ін'єкційний препарат «Утеродев», до складу якого входить пропранололу гідрохлорид, у 1 мл якого міститься 5,0 мг субстанції. Препарат призначають великій та дрібній рогатій худобі, свиням для стимуляції родової діяльності, при лікуванні гінекологічних патологій, для покращення заплідненості. «Утеродев» застосовують згідно настанови. Після його застосування продукцію тваринництва використовують без обмежень. Препарат проходить передреєстраційні доклінічні випробування.

Дослідження з визначення терміну придатності препарату «Утеродев» проводили при температурі до 25°C, відносній вологості 60±5%. Вивчали стан препарату трьох послідовних серій (010417; 010517; 010617) протягом 27 місяців зберігання та однієї доби після проколу пробки стерильною ін'єкційною голкою. Передбачуваний термін придатності ін'єкційного складає 2 роки і ще 3 місяці після його закінчення.

Згідно нормативних вимог та літературних джерел, при проведенні випробування, визначають фундаментальні властивості препарату: проводять ідентифікацію діючих речовин, контролюють основні фізичні показники та підбирають найбільш точні аналітичні методики для їх визначення [1]. З метою оцінки якості препарату «Утеродев» визначали: органолептичні показники (зовнішній вигляд, колір, наявність осаду та ін.), густину, вміст пропранололу гідрохлориду (за Картамишев С.В., 2002) та мікробну контамінацію [1, 2].

При аналізі мікробіологічної чистоти використовували метод, що пропонується ДФУ 1 вид.: визначення загального числа життєздатних аеробних мезофільних бактерій і грибів – метод мембранної фільтрації, визначення наявності бактерій *Escherichia coli* [3, 4]. Додатково були проведені дослідження на наявність у розчинах солей бактерій *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Крім того, при тривалому зберіганні препарату проводили спектрофотометричний аналіз препарату на спектрофотометрі «SPECORD 200» в УФ-області спектра в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 290 нм. Для цього 1 мл препарату доводили до 50 мл 95% етанолом, у якості компенсаційного розчину використовували 95% етанол. Прилад автоматично робить вимірювання, після чого отримані дані заносяться в комп'ютер [4]. Вміст діючої речовини визначали за калібрувальним графіком. У якості розчину порівняння використано ФСЗ «Пропранолу гідрохлорид», для кількісних визначень спектрофотометричними методами» ДП Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів [5].

Досліджували зразки препарату кожні 3 місяці у порівнянні з вихідними даними. Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з ДФУ (n = 5) [6].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати експериментальних досліджень стабільності зразків препарату наведені в табл. 1. Препарат «Утеродев» – безколірний розчин для ін'єкцій. Впродовж усього експерименту зовнішніх змін препарату не спостерігалось, якісні реакції

на основні групи біологічно активних речовин підтвердили стабільність препарату.

Впродовж випробувань коливання показників рН і вмісту пропранололу гідрохлориду дослідних зразків препарату знаходились у межах допустимих відхилень, а мікробна контамінація була відсутня. Аналіз отриманих результатів дослідження мікробної контамінації препарату показав, що у всіх аналізованих зразках не виявлено бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Кількість грибів у всіх аналізованих зразках за різних температурних режимів була відсутня протягом всього терміну зберігання, а через одну добу після проколу – менше 10 КУО/мл. Слід зазначити, що досліджуваний препарат відповідає вимогам ДФУ по показнику мікробіологічної чистоти. Препарат зберігав стабільність у скляних контейнерах темного кольору протягом 2-х років. Проведені спектрофотометричні дослідження зразків препарату в порівнянні з початковими даними підтверджують отримані результати, що спектри досліджених зразків суттєво не відрізняються.

Таблиця 1

**Результати вивчення стабільності препарату «Утеродев» при зберіганні у скляних контейнерах,  $M \pm m$ ,  $n=3$**

Термін зберігання (місяців)	Показники якості препарату			
	Опис	Водневий показник (рН)	Пропранолол гідрохлорид, мг/мл	Мікробна контамінація, КУО/мл
Вихідна (контроль)	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	6,07±0,041	52,67±0,408	-
3	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	6,03±0,041	50,13±0,041**	-
6	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,97±0,041	50,07±0,041**	-
9	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,87±0,041*	50,03±0,041**	-
12	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,77±0,041**	50,03±0,041**	-
15	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,67±0,041**	50,03±0,041**	-
18	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,43±0,041***	50,03±0,041**	-
21	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,33±0,041***	48,67±0,408**	-
24	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,23±0,041***	43,33±0,408***	-
27	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,03±0,041***	42,33±0,408***	-
1 доба після проколу	прозора, безколірна, не в'язка однорідна рідина	5,00±0,071***	41,33±0,408***	-

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таким чином, результати аналізу окремих серій вказують на стабільність препарату «Утеродев». На теперішній час встановлений термін придатності препарату складає 2 роки. Крім того, дослідження проводили ще через добу після проколу флакону та впродовж наступних 3 місяців. Так, як загальновизнаною практикою є випробування лікарських препаратів ще через декілька додаткових місяців після закінчення терміну придатності. Стабільність розробленого препарату обумовлена наявністю в ньому екстрагенту бензилового спирту, який одночасно виконує роль консерванту.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Визначено оптимальні терміни зберігання лікарського препарату у контейнерах з темного скла у споживчому пакуванні (картонних коробках) – за температури до 25°C і відносній вологості 60±5%, що відповідає нашим кліматичним умовам. Отримані експериментальні дані свідчать, що термін зберігання препарату «Утеродев» складає понад 2 роки. Впродовж випробувань коливання показників рН і вмісту пропранололу гідрохлориду дослідних зразків препарату знаходились у межах допустимих відхилень, а мікробна контамінація відсутня. Стабільність «Утеродеву» обумовлена наявністю у препараті консерванту бензилового спирту. Результати експерименту враховано при розробці нормативної документації на препарат.

Подальші дослідження будуть черговим етапом передреєстраційних випробувань спрямованих на проведення клінічних випробувань ін'єкційного препарату «Утеродев» на цільових тваринах.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за редакцією І. Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.
2. Картамышев С.В. Электроды, селективные к катионной формы пропранолола, и их использование в фармацевтическом анализе / С.В. Картамышев, С.С. Рясенский, И.П. Горелов // Химико-фармацевтический журнал. – Том 36, № 5. – 2002. – С. 50–51.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Доповнення 1. – Харків : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Доповнення 2. – Харків, 2008. – 620 с.
5. Субстанції для фармацевтичного застосування // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. Доповнення 1. – Харків : РІРЕГ, 2004. – С. 275–281.
6. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. – Минск: Высшая школа, 1973. – 318 с.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ УТЕРОТОНИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «УТЕРОДЕВ»** / Сачук Р.Н., Жигалюк С.В., Кулинич О.В., Калиновская Л.В., Кацараба О.А.

*Проведенные исследования по изучению стабильности инъекционного препарата «Утеродев» на основе пропранолол гидрохлорида при хранении в флаконах из темного стекла. Определено, что препарат не изменяется при хранении в обычных условиях при температуре не выше 25 °С и относительной влажности 60±5%. В течение испытаний колебания показателей рН, содержания пропранолол гидрохлорида и микробной контаминации опытных образцов препарата находились в пределах допустимых*

отклонений. Стабільність «Утеродеву» обусловлена наличием в препарате консерванта бензилового спирту. Срок хранения препарата составляет 2 года.

**Ключевые слова:** пропранолол гидрохлорид, стабільність, срок годности, «Утеродев».

#### **DETERMINATION OF STABILITY OF UTERO-TONIC DRUG «UTEROEDEV» /**

Sachuk R.M., Zhyhaliuk S.V., Kulinich O.V., Kalinovskaya L.V., Katsaraba, O.A.

**Introduction.** A mandatory condition for the registration of a new drug «Uterodev», which is intended to stimulate reproductive activity, in the treatment of gynecological pathologies and improvement fertilization of animals is to study its stability during shelf life. The study of the expiration date of new drugs in order to obtain information on quality changes over time under the influence of environmental factors (temperature, humidity, illumination, etc.) is a mandatory type of tests.

**The goal of the work** was to study the stability of the injectable drug «Uterodev» during shelf life in vials of dark glass in commercial packaging (cardboard boxes).

**Materials and methods.** Studies on determining the shelf life of the drug «Uterodev» were conducted at a temperature condition up to 25°C and at a relative humidity of 60±5% during 27 months and one day after the opening. In order to evaluate the quality of the drug «Uterodev», its organoleptic parameters (appearance, color, presence of sediment, etc.), concentration of propranolol hydrochloride according to Kartamyshev S.V. (2002) and microbial contamination according to the methods described in the State Pharmacopoeia of Ukraine were determined.

**Results of research and discussion.** The drug «Uterodev» is a colorless solution for injection. Throughout the experiment, changes in composition of the drug were not observed, qualitative tests on the main groups of biologically active substances confirmed the stability of the drug.

During tests, changes in pH level and propranolol hydrochloride content of the experimental drug samples were within acceptable range, and microbial contamination was not registered. Analysis of the results of the microbial contamination test showed that all samples did not contain bacteria *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. The microscopic fungi in all samples under different temperature regimes was not registered during the entire storage time, and in one day after the package opening its number was less than 10 CFU/ml. Test drug meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine regarding microbiological purity requirement. At present, the established shelf life of the drug is 2 years, but the study was carried out in one day after the opening and next 3 months, so it was confirmed that for storage of medicinal products it is necessary to take into account several additional months after the expiration date. The stability of the developed drug is archived due to the presence of benzyl alcohol in the extractant, which simultaneously serves as a preservative.

**Conclusions and prospects for further research.** The optimum storage conditions of the drug in containers made of dark glassware determined which are up to 25 °C and a relative humidity of 60±5% that corresponds to our climatic conditions. The obtained experimental data indicated that the shelf life for the drug «Uterodev» was more than 2 years. During the tests of pH indexes variability, the content of propranolol hydrochloride and microbial contamination of the experimental samples of the drug were within acceptable ranges. The stability of «Uterodev» is archived due to the presence of the benzyl alcohol as preservative. The results of the experiment were used during developing normative documentation for the drug. Further research will be the next stage of pre-registration tests aimed at conducting clinical trials of the injectable drug «Uterodev» on target animals.

**Keywords:** propranolol hydrochloride, stability, expiration date, «Uterodev».

## REFERENCES

1. Kotsyumbas, I.Ya., Malik, O.G., & Patereha I.P. et al. (2006). *Doklinichni doslidzhennja veterinarnih likars'kih zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]*. Kotsyumbas, I.Ya. (Ed.). Lviv: Triad plus [in Ukrainian].
2. Kartamyishev, S.V., Ryasenskiy, S.S. & Gorelov, I.P. (2002). Elektrodyi, selektivnyie k kationnoy formyi propranolola, i ih ispolzovanie v farmatsevticheskom analize [Electrodes selective to the cationic form of propranolol, and their use in pharmaceutical analysis]. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal – Chemical and pharmaceutical magazine*, Is. 36, No. 5, 50-51 [in Russian].
3. *Derzhavna Farmakopeya UkraYini [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (1<sup>st</sup> ed.). (2004). Amendments 1. Harkiv: RIREG [in Ukrainian].
4. *Derzhavna Farmakopeya UkraYini [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (1<sup>st</sup> ed.). (2008). Amendments 2. Harkiv: RIREG [in Ukrainian].
5. *Derzhavna Farmakopeya UkraYini [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (1<sup>st</sup> ed.). (2004). 1-e vid., Amendments. 1. Harkiv: RIREG [in Ukrainian].
6. Rokytskyy, P.F. (1973). *Byolohycheskaya statistika [Biological Statistics]*. Minsk: Vyshejs'haja shkola [in Russian].

УДК 619: 618.61: 636.2

СЕРГЕСЬ В.І.\*, e-mail: terdosvet@meta.ua,

СТРАВСЬКИЙ Я.С., д-р вет. наук, ст. наук. сп., e-mail: terdosvet@meta.ua  
Тернопільська дослідна станція Інституту ветеринарної медицини НААН

## ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ОРГАНІЗМУ КОРІВ ПІСЛЯ РОДІВ ЗА ДІЇ ПРЕПАРАТУ ГЕПАВЕКС-200

В статті представлено результати дослідження гуморальної ланки імунної системи організму корів після родів за дії препарату «Гепавекс 200». В результаті досліджень встановлено, що показники гуморальної ланки імунної системи організму корів контрольної групи на 1 і 8 добу після родів вірогідно не змінювалися. Після застосування коровам препарату «Гепавекс 200» рівень ЦІК в сироватці крові зменшується на 23,68% ( $p \leq 0,01$ ), вміст імуноглобулінів класу А збільшується на 64,29% ( $p \leq 0,001$ ), імуноглобулінів класу М знижується на 74,55% ( $p \leq 0,001$ ), імуноглобулінів класу G на 44,73% ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з показниками на початку дослідження. Отримані данні свідчать про позитивний вплив препарату «Гепавекс 200» на стан гуморальної ланки імунної системи організму корів після отелу. Застосування препарату «Гепавекс 200» після отелу забезпечувало зменшення тривалості сервіс-періоду на 72 доби ( $p \leq 0,01$ ), а індексу осіменіння – на 0,4 одиниці, порівняно з відповідними показниками корів контрольної групи.

**Ключові слова:** корови, післяродовий період, «Гепавекс 200», імуноглобуліни, сервіс-період.

**Вступ.** Життєздатність організму визначається функціонуванням всіх його систем, що знаходяться між собою в складних регуляторних взаєминах. Однією з цих систем є система імунітету, діяльність якої спрямована на захист організму від речовин, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації.

\* Аспірант