

функции в организме животных. Регуляцию уровня глюкозы крови осуществляют поджелудочная и щитовидная железы, гипоталамус, гипофиз, надпочечники, симпатический отдел вегетативной нервной системы. Всасывается в тонком кишечнике и немного в толстом, в основном синтезируется и откладывается в печени в виде гликогена. У животных в опытной группе содержание глюкозы в сыворотке крови характеризовалось увеличением $5,1 \pm 0,1$ ммоль/л это обусловлено воспалительными процессами, протекающими в тонком и толстом кишечнике.

Заключение. Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что стронгилятозы желудочно-кишечного тракта у крупного рогатого скота вызывают глубокие изменения и проводят к изменению морфологических и биохимических показателей крови. При введении препарата «Фармацин-5» в дозе 0,1 мл на 100 кг массы животного внутривенно однократно к пятому дню наблюдается восстановление показателей крови. Препарат не оказывает токсического воздействия на организм.

Литература. 1. Антонов, В. Я. Лабораторные исследования в ветеринарии / В. Я. Антонов. – Москва : Колос, 1971. – 647 с. 2. Карпуть, И. М. Гематологический атлас сельскохозяйственных животных / И. М. Карпуть. – Минск : Ураджай, 1986. – 183 с. 3. Карпуть, И. М. Иммунология и иммунопатология болезней молодняка / И. М. Карпуть. – Минск : Ураджай, 1993. – 288 с. 4. Клиническая диагностика с рентгенологией : учебник для студентов вузов по специальности «Ветеринария» / Е. С. Воронин [и др.] ; ред. Е. С. Воронин. – Москва : «Колос», 2006. – 509 с. 5. Медведева, М. А. Клиническая ветеринарная лабораторная диагностика : справочник для ветеринарных врачей. – Москва : «Аквариум Принт», 2013. – 416 с. 6. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – Москва : Мир, 2000. – 592 с. 7. Сивкова, Т. Н. Клиническая ветеринарная гематология : учебное пособие / Т. Н. Сивкова, Е. А. Доронин-Доргелинский; М-во с.-х. РФ, федеральное гос. бюджетное образов. учреждение высшего образов. «Пермская гос. с.-х. акад. им. акад. Д. Н. Прянишникова». – Пермь : ИПЦ «Прокрость», 2017. – 123 с. 8. Холод, В. М. Справочник по ветеринарной биохимии / В. М. Холод, Г. Ф. Ермолаев. – Минск : Ураджай, 1988. – 168 с. 9. Якубовский, М. В. Иммуитет крупного рогатого скота при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта / М. В. Якубовский // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя аграрных навук. – 2011. – № 4. – С. 72–77.

Статья передана в печать 30.09.2019 г.

УДК 619:615.284

ТЕХНОЛОГИЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРОТИВОЭНДОМЕТРИТНОГО ПРЕПАРАТА «НИОКСИТИЛ ФОРТЕ»

Соловьев А.В.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

В статье подробно раскрывается состав и описывается технология производства комплексного противозендометритного препарата «Ниокситил форте» в соответствии с требованиями частных фармакопейных статей. **Ключевые слова:** ниокситил форте, государственная фармакопея, суспензия.

DEVELOPMENT TECHNOLOGY OF DOMESTIC COMPLEX ANTI-ENDOMETRITIS MEDICATION «NYOXITIL FORTE»

Soloviev A.V.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

The article describes in details the composition and technology of production of a complex anti-endometritis medication «Nyoxitil forte» in accordance with the requirements of private Pharmacopoeia articles. **Keywords:** Nyoxitil forte, state Pharmacopoeia, suspension.

Введение. Изучив рынок отечественных и зарубежных противозендометритных препаратов, можно заключить, что за последние 10 лет для лечения коров, больных эндометритами, используется множество комбинаций лекарственных средств в составе многокомпонентных препаратов в различных лекарственных формах (внутриматочные таблетки, суспензии, растворы, аэрозоли) [6].

При выборе антимикробных средств необходимо учитывать их отрицательное воздействие на эндометрий, организм в целом и экологическую обстановку.

На сегодняшний день ветеринарная фармацевтическая промышленность предлагает огромный перечень ветеринарных препаратов, а также способов профилактики и терапии при акушерских и гинекологических заболеваниях у коров. Тем не менее, в связи с повышением резистентности патогенной и условно-патогенной микрофлоры к противомикробным средствам, необходимо продолжать разрабатывать поликомпонентные по составу и действию препараты, обладающие, в первую очередь, мощным антимикробным и мягким утеротоническим действием. Таким образом, конструирование, апробация и валидация новых препаратов, а также определение тактики их применения при эндометритах у коров остается приоритетной задачей ветеринарной фармации.

Материалы и методы исследований. Настоящая работа выполнена в условиях научных лабораторий кафедр фармакологии и токсикологии, микробиологии и вирусологии, патологической анатомии и гистологии, научно-исследовательского института прикладной ветеринарной медицины и биотехнологии (НИИ ПВМ и Б), вивария УО ВГАВМ.

Совместно с фармацевтической компанией ООО «Белкарولين» (г. Витебск) был разработан исследуемый препарат «Ниокситил форте», и проведены его испытания на соответствие требованиям частных фармакопейных статей.

В качестве лекарственной формы была выбрана суспензия, так как применение препаратов в этой форме имеет ряд преимуществ:

1. Введение нерастворимых веществ в мелкораздробленном состоянии в жидкую дисперсионную среду дает возможность получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить лучший терапевтический эффект по сравнению с порошками и таблетками.

2. Лекарственные вещества в форме суспензий обладают пролонгированным действием по сравнению с растворами.

3. Легче, чем у истинных растворов, достигается химическая стабильность.

4. Возможность одновременного применения как растворимых, так и нерастворимых лекарственных веществ.

5. Изменяя размер частиц, можно регулировать длительность действия.

6. Возможность широкого применения корректирующих веществ.

7. Удобство применения [2].

С точки зрения эффективности действия суспензии занимают промежуточное положение между растворами и мельчайшими порошками. Чем меньше размер дисперсной фазы в суспензии, тем более выражено ее терапевтическое действие.

В результате анализа литературных данных был определен состав вспомогательных веществ и наполнителей для производства препарата «Ниокситил форте».

Состав суспензии на 100 мл: рифампицина – 1 г, тилозина тартрата – 1 г, нитроксолина – 0,4 г, пропранолола – 0,16 г, пропиленгликоля – 10 г, коллидона F-90 – 2 г, диметилформаида – 5 мл, диметилсульфоксида – 1 г, пеногасителя – 0,03 г, воды очищенной – до 100 мл [7].

Принцип изготовления суспензии:

1. Приготовление геля-коллидона: к 50 мл воды добавляли 2 г коллидона F-90, оставляли на 15-20 мин., затем перемешивали до его полного растворения и вносили пеногаситель.

2. Приготовление раствора нитроксолина: к 5 мл диметилформаида прибавляли 1 г диметилсульфоксида и 0,4 г нитроксолина. Все тщательно перемешивали и к полученному гелю добавляли 10 г пропиленгликоля, 1 г тилозина тартрата, 1 г рифампицина, 0,16 г пропранолола. Добавляли, при помешивании, раствор нитроксолина в диметилформаид и диметилсульфоксид. Затем полученную суспензию разбавляли водой до 100 мл и снова тщательно перемешивали.

Для образования гидрофобными веществами устойчивых суспензий, а также для обеспечения их стабильности необходимо введение стабилизаторов, благодаря которым становится возможным изготовление и использование лекарственных препаратов из труднорастворимых и нерастворимых лекарственных средств; обеспечение пролонгированного действия лекарственных веществ; осуществление различных способов введения.

Стабилизаторы угнетают процессы гидролитического или окислительно-восстановительного превращения лекарственных веществ [5].

Поскольку субстанции лекарственных веществ обладают плохой растворимостью в воде, важную роль играют вспомогательные вещества, предназначенные для солюбилизации. К тому же введение солюбилизующих агентов способствует улучшению биодоступности лекарственного вещества.

В качестве солюбилизатора и стабилизатора использовали диметилсульфоксид (димексид) – бесцветную прозрачную жидкость со специфическим запахом, которая применяется для растворения многих органических и неорганических веществ, смешивается с водой в любых соотношениях. Механизм действия димексида связан с инактивацией гидроксидных радикалов и улучшением метаболических процессов в очаге воспаления, снижением скорости проведения возбуждающих импульсов в периферических нейронах. Данное вещество оказывает местноанестезирующее, противовоспалительное, анальгезирующее и противомикробное действие; обладает некоторой фибринолитической активностью; проникает через кожу и другие биологические мембраны, повышая их проницаемость для лекарственных средств. Диметилсульфоксид может применяться для терапевтических целей в виде гелей, мазей и растворов в 30-50% концентрации при травмах и воспалительных заболеваниях кожи. В комбинации с другими лекарственными препаратами усиливает их действие [5].

Диметилформаид – органический растворитель, который представляет собой бесцветную вязкую жидкость, практически не имеющую запаха. Его применяют для растворения различных фармацевтических субстанций, а также как наполнитель при приготовлении инъекционных растворов.

Еще одним солюбилизатором, а также формообразующим компонентом ниокситила форте является пропиленгликоль – двухатомный спирт, представляющий собой густую бесцветную жидкость со слабым характерным запахом и сладковатым вкусом. Он малотоксичен, обладает гигроскопическими

свойствами, поэтому является хорошим растворителем для гидрофильных и гидрофобных соединений. Обладает бактерицидными и консервирующими свойствами. В лекарственных формах используется не только как растворитель, но и наполнитель, и носитель. Механизм его действия заключается в уменьшении поверхностного натяжения между средами жидкость – воздух. Он проникает в свободные скопления порошка, перемещает воздух от пор каждой частицы, способствуя увлажнению частиц дисперсионной средой [3].

Коллидон F-90 – порошок, который медленно растворяется в воде с образованием вязких растворов. Растворы коллидона создают необходимую вязкость среды суспензии для обеспечения ее агрегативной устойчивости. 1%-ный раствор коллидона создает относительную вязкость 3,310-5,195.

В качестве пеногасителя использовали полиэтиленсилоксан, который повышает агрегативную устойчивость суспензии к образованию пены, возникающей при производстве препарата (перемешивание, розлив).

Испытания суспензии проводили в соответствии со статьями Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ, том 1, статья 5.1.4): «Определение прозрачности и степени мутности жидкостей», «Степень окрашивания жидкостей», «Относительная плотность», «Микробиологическая чистота лекарственных средств» [1]. Также руководствовались статьями Европейской и Британской фармакопей [8].

Внешний вид, цвет и запах суспензии оценивали органолептически. Для этого суспензию наливали в цилиндр и рассматривали в проходящем свете. Определение плотности суспензии проводили с помощью пикнометра. Испытание на однородность частиц дисперсной фазы определяли при микроскопировании. Ресуспендируемость определяли после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15 с., а после трех суток хранения - в течение 40 с. Определение концентрации водородных ионов проводили в соответствии с инструкцией, прилагаемой к рН-метру. За результат испытаний принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, между которыми допускается расхождение, которое не должно превышать 0,2 ед. рН.

Контроль номинального объема препарата проводили при $t 20 \pm 2^\circ\text{C}$. Для этого после вскрытия двух флаконов с препаратом измерение объема жидкости проводили с помощью мерного цилиндра.

Проводили опыт по определению стабильности препарата методом ускоренного старения. Три серии препарата (001;002;003) по 100 мл в каждой серии сроком на три месяца помещали в термостат при $t 40^\circ\text{C}$. Определение показателей проводили по истечении каждого месяца первой серии препарата.

Определение подлинности субстанций в препарате проводили методом ВЭЖХ, спектрофотометрии по УФ-спектру и химическим методом.

Массовую долю рифампицина в препарате определяли методом спектрофотометрии. 1 см^3 препарата помещали в мерную колбу вместимостью 100 см^3 и прибавляли 40 см^3 метанола. Содержимое колбы перемешивали в течение пяти минут. По истечении этого времени доводили объем содержимого колбы до 100 см^3 фосфатным буфером $\text{pH}=7,4$. 2 см^3 полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 см^3 и доводили объем до 25 см^3 фосфатным буфером $\text{pH}=7,4$. Перемешивали.

Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 475 нм, используя в качестве сравнения фосфатный буфер $\text{pH}=7,4$.

Подлинность рифампицина в суспензии определяли химическим методом: в пробирку помещали 5 см^3 раствора натрия нитрита и добавляли 2 капли испытуемого раствора. Тщательно перемешивали. Добавляли по каплям до десяти капель кислоты серной концентрированной, - отмечалось обесцвечивание раствора препарата и выделение паров оксида азота (пары оранжевого цвета).

Определение массовой доли тилозина тартрата проводили методом ВЭЖХ (последовательно вводили в хроматограф растворы рабочего стандартного образца и препарата, до получения не менее трех результатов, отличающихся по площади пика не более чем 2% и времени удерживания не более 4%).

Подлинность тилозина тартрата определяли параллельно с определением массовой доли методом ВЭЖХ. Время удерживания пиков раствора препарата должно соответствовать времени удерживания пиков рабочего стандартного раствора тилозина тартрата. Разница во времени удерживания пиков раствора препарата и рабочего стандартного раствора тилозина тартрата соответственно не должна превышать 4%.

Определение массовой доли нитроксолина проводили методом спектрофотометрии: в кварцевую кювету помещали 3-4 см^3 раствора рабочего стандартного образца и измеряли величину оптической плотности в максимальном поглощении при длине волны 450 нм против 0,1М раствора натрия гидроокиси. Затем измеряли величину оптической плотности раствора препарата.

За результат испытаний принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, между которыми допускается расхождение, которое не должно превышать 1%.

Определение подлинности нитроксолина в препарате проводили методом спектрофотометрии по УФ-спектру: в диапазоне 400-500 нм спектр рабочего стандартного раствора и раствора пробы должен совпадать.

Токсичность (безвредность в тест-дозе) определяли на пяти белых клинически здоровых мышах массой 20-25,0 г. 1 см³ препарата тщательно смешивали с 50 см³ дистиллированной воды и вводили по 0,5 см³ каждой мышы через рот в желудок шприцем посредством инъекционной иглы, на конце которой имелась наплавленная олива. Наблюдение за мышами вели в течение 48 часов.

Испытания на микробиологическую чистоту проводили согласно статье ГФ РБ «Микробиологические испытания нестерильной продукции (суммарное количество жизнеспособных аэробов)» [1, 4].

Результаты исследований. Определение внешнего вида суспензии: препарат представляет собой густую, слегка расслаивающуюся жидкость оранжево-красного цвета, допускается наличие рыхлого осадка. Запах специфический.

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляли по формуле 1:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \times 0,99703}{(m_1 - m)}, \quad (1)$$

где m – масса пустого пикнометра, г; m_1 – масса пикнометра с дистиллированной водой, г; m_2 – масса пикнометра с суспензией, г; 0,99703 – значение плотности воды при 20°C, г/см³.

Проводили не менее двух параллельных определений.

Массовую долю рифампицина в % рассчитывали по формуле 2:

$$X = \frac{D \times b}{E^{1\%} \times g}, \quad (2)$$

где X – массовая доля рифампицина в препарате, %; D – оптическая плотность анализируемого раствора; b – разведение (1250); $E^{1\%}$ (см) – удельный показатель поглощения 1% раствора рифампицина при длине волны 475 нм – 187,100 см³/г; g – масса навески суспензии в граммах.

Массовую долю тилозина тартрата в % вычисляли по формуле 3:

$$X = \frac{m_1 \times K_{np} \times S_2}{m_2 \times K_{cm} \times S_1} \times K, \quad (3)$$

где X – массовая доля тилозина тартрата в препарате, %; m_1 – масса навески тилозина тартрата, г; m_2 – масса препарата, взятого для исследования, г; S_1 – средняя площадь пика рабочего стандартного раствора тилозина тартрата; S_2 – средняя площадь пика рабочего раствора испытуемого препарата; K_{cm} – кратность разбавления рабочего стандартного раствора; K_{np} – кратность разбавления испытуемого препарата; K – содержание основного вещества в тилозине тартрате, %.

Массовую долю нитроксолина в % вычисляли по формуле 4:

$$X = \frac{m_1 \times K_1 \times A_2}{m_2 \times A_1}, \quad (4)$$

где X – массовая доля нитроксолина в препарате, %; m_1 – масса навески нитроксолина, г; m_2 – масса препарата, взятого для исследования, г; A_1 и A_2 – оптическая плотность рабочего и стандартного раствора нитроксолина и раствора препарата; K_1 – содержание основного вещества в нитроксолине, %.

Полученные результаты:

1. Внешний вид, цвет: густая, слегка расслаивающаяся жидкость оранжево-красного цвета, допускается наличие рыхлого осадка.

2. Концентрация водородных ионов (рН), ед.: 5,3.

3. Плотность, г/см³: 1,020.

4. Массовая доля рифампицина, %: 1,01.

5. Массовая доля тилозина тартрата, %: 1,00.

6. Массовая доля нитроксолина, %: 0,33.

7. Микробиологическая чистота:

- аэробных бактерий, КОЕ/г, не более $1 \cdot 10^3$;

- грибов, КОЕ/г, не более $1 \cdot 10^2$.

Согласно проведенным исследованиям по определению стабильности суспензии установлено, что снижение концентрации активно действующих веществ было в пределах допустимой нормы, что соответствует требованиям технических условий.

При определении безвредности препарата в тест-дозе гибели лабораторных животных в течение 48 часов не наблюдалось.

По результатам испытаний на микробиологическую чистоту общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1,0 мл не превышало 10^3 КОЕ/г.

При проведении испытаний на однородность частиц дисперсной фазы не было обнаружено неоднородных крупных частиц.

При нарушении агрегативной устойчивости суспензии равномерность распределения частиц по всему объему восстанавливалась после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15 с., а после трех суток хранения - в течение 40 с.

Заключение. По результатам изучения этиологии эндометритов у коров, а также изучив механизм действия отдельных антимикробных веществ, их фармакокинетику, способность к синергизму и потенцированию, был определен состав комплексного противоэндометритного препарата «Ниокситил форте». Проведенные химико-физические испытания препарата «Ниокситил форте» позволили сделать вывод, что разработанный препарат соответствует требованиям, предъявляемым фармакопейными статьями.

Литература. 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под ред. Г. В. Годовальникова. – Минск : МГПТК полиграфии, 2006. – 656 с. 2. Кузач, В. В. Курс лекций по аптечной технологии лекарственных средств / В. В. Кузач. – Витебск : ВГМУ, 2001. – 373 с. 3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства Т. 1 / М. Д. Машковский. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2004. – С. 175–176. 4. Сеньчукова, Г. В. Обоснование состава и стандартизация лекарственных форм, содержащих димексид : автореф. дис. ... канд. фармацевтических наук / Г. В. Сеньчукова. – Пятигорск, 2001. – 22 с. 5. Соловьев, А. В. Обоснование состава и стандартизация комплексного противоэндометритного препарата «Ниокситил форте» / А. В. Соловьев, В. В. Петров // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии : материалы V Международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов, Витебск, 26–30 мая 2015 г. / Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск : ВГАВМ, 2015. – С. 361–365. 6. Соловьев, А. В. Сравнительная характеристика, терапевтическая и профилактическая эффективность новых противоэндометритных препаратов / А. В. Соловьев, В. В. Петров // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» : научно-практический журнал. – Витебск, 2013. – Т. 49, вып. 1. – С. 64–66. 7. Соловьев, А. В. Терапевтическая и профилактическая эффективность препарата «Ниокситил форте» при послеродовых эндометритах у коров / А. В. Соловьев, В. В. Петров // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» : научно-практический журнал. – Витебск, 2014. – Т. 50, вып. 1, ч. 1. – С. 148–150. 8. European Pharmacopoeia Fifth edition Supplement 5.1 // Strasbourg. – 2005. – Vol. 3085. – P. 1941, 2324, 2371, 2647.

Статья передана в печать 14.10.2019 г.

УДК 631.223.2:614.9:628.86

СОЗДАНИЕ КОМФОРТНЫХ УСЛОВИЙ СОДЕРЖАНИЯ КОРОВ В РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ФЕРМ И КОМПЛЕКСОВ

*Тимошенко В.Н., *Музыка А.А., **Минаков В.Н., **Пилецкий И.В., **Истранин Ю.В.

*РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству», г. Жодино, Республика Беларусь

**УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

В результате исследований показателей микроклимата животноводческих помещений в зимний и летний периоды установлено, что в данные периоды года в зданиях из металлоконструкций с утеплением кровли обеспечиваются более комфортные для животных условия жизнеобеспечения по сравнению с обследованными животноводческими зданиями из сборных полурамных железобетонных конструкций и зданиями из металлоконструкций без утепления кровли. **Ключевые слова:** корова, технология производства молока, содержание, микроклимат.

CREATION OF COMFORTABLE CONDITIONS FOR COWS IN DIFFERENT TECHNOLOGICAL CONDITIONS OF FARMS AND COMPLEXES

*Tymoshenko V.N., *Musica A.A., **Minakov V.N., **Piletskiy I.V., **Istranin Y.V.

*Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus on Animal Husbandry, Zhodino, Republic of Belarus

**Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

As a result of studies of the microclimate indicators of livestock premises in winter and summer periods, it was found that during these periods of the year buildings made of steel structures with insulation of the roof provide more comfortable life support conditions for animals compared to the examined livestock buildings made of prefabricated semi-