

ФАРМАКОХІМІЧНІ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ВЕТЕРИНАРНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ДЬОГТЮ БЕРЕЗОВОГО

*М. В. Кичан¹, аспірант,
Р. О. Васів¹, канд. вет. наук, доцент,
Р. М. Сачук², д-р вет. наук, с. д.,
Л. В. Калиновська³, старший науковий співробітник*

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького,
вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010, Україна

²Рівненський державний гуманітарний університет,
вул. Пластова, 29-а, м. Рівне, 33028, Україна
sachuk.08@ukr.net

³Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

Для характеристики та визначення якості ветеринарного лікарського препарату «Кубазол» (розчин для зовнішнього застосування, аерозоль), до складу якого входить дьоготь березовий, в якості діючої речовини та допоміжні речовини, а саме: етилацетат, полібутилметакрилат, важливим залишається контроль якості вхідної сировини та належне виготовлення лікарського засобу.

Метою досліджень є розробка листівки-вкладки ветеринарного препарату, методик контролю якості активної діючої речовини та допоміжних речовин розчину для зовнішнього застосування на основі дьогтю березового та технології виготовлення препарату.

Ветеринарний препарат «Кубазол» – в'язка рідина від жовтого до коричневого кольору зі специфічним запахом складників. 1 мл препарату містить: дьоготь березовий – 40 мг, допоміжні речовини: етилацетат, полібутилметакрилат – до 1 мл.

«Кубазол» призначають для лікування та профілактики уражень шкіряного покриву (рани, дерматити, екземи), кігтів (травми, поверхневий панарицій), копит та ратиць (гниття копитної стрілки тощо) у собак, диких свиней, диких птахів, спортивних коней та свиней (кнурів після кастрації).

У роботі представлено характеристику вхідної сировини ветеринарного лікарського препарату «Кубазол» (розчин для зовнішнього застосування, аерозоль), описано технологічні особливості виготовлення і стандартизації препарату на основі дьогтю березового та запропоновано специфікацію на активну діючу речовину та допоміжні речовини. Технологічна схема виробництва препарату включала: підготовку алюмінієвих балонів, наповнення готовим розчином, видалення повітря з балонів, кріплення клапана, введення пропеленту, перевірка на міцність і герметичність, сушка балонів, перевірка тиску, установка розпилювача і перевірка якості розпилювання та маркування.

На основі запропонованої специфікації та підходів до лабораторного контролю забезпечення якості розчину для зовнішнього застосування аерозолю, на основі дьогтю березового, розроблено виробничу документацію, яка відповідає матеріалам реєстраційного

досьє до ветеринарного препарату «Кубазол». Результати випробувань належним чином досліджено та задокументовано, відповідно до Стандарту операційної процедури (СОП).

Ключові слова: СУБСТАНЦІЯ, ДЬОГОТЬ БЕРЕЗОВИЙ, КОНТРОЛЬ, РОЗЧИН ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ, АЕРОЗОЛЬ, ДОПОМІЖНА РЕЧОВИНА.

PHARMACOCHEMICAL AND TECHNOLOGICAL QUALITY INDICATORS OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT BASED ON BIRCH TAR

M. B. Kychan¹, R. O. Vasiv¹, R. M. Sachuk², L. V. Kalynovska³

¹Stepan Gzhytskyi Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies,
50, Pekarska, str., Lviv, 79010, Ukraine

²Rivne State University of the Humanities,
29-a, Plastova str., Rivne, 33028, Ukraine
sachuk.08@ukr.net

³State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

To characterize and determine the quality of the veterinary medicinal drug «Kubazol» (solution for external use, aerosol), which includes birch tar as an active substance and auxiliary substances: ethyl acetate, polybutyl methacrylate, it is important to control the quality of the incoming raw materials and properly manufacture the medicinal product.

The purpose of research is the development of a leaflet-tab of a veterinary drug, methods of quality control of the active substance and auxiliary substances of a solution for external use based on birch tar, and the technology of drug production.

The veterinary drug «Kubazol» is a viscous liquid from yellow to brown in color with a specific smell of its components. 1 ml of the drug contains: birch tar – 40 mg, auxiliary substances: ethyl acetate, polybutyl methacrylate – up to 1 ml.

«Kubazol» is prescribed for the treatment and prevention of lesions of the skin (wounds, dermatitis, eczema), claws (injuries, superficial panaritium), hooves (rot of the hooves, etc.) in dogs, wild pigs, wild birds, sport horses and pigs (boars after castration).

The work presents the characteristics of the raw materials of the veterinary medicinal drug «Kubazol» (solution for external use, aerosol), describes the technological features of the manufacture and standardization of the drug based on birch tar, and offers a specification for the active substance and auxiliary substances. The technological scheme for the production of the drug included: preparation of aluminum cylinders, filling with the finished solution, removal of air from the cylinders, fastening of the valve, introduction of the propellant, testing for strength and tightness, drying of the cylinders, pressure testing, installation of the atomizer and checking of the quality of spraying and marking.

On the basis of the proposed specification and approaches to laboratory quality control of the solution for external application of an aerosol based on birch tar, production documentation was developed that corresponds to the materials of the registration dossier for the veterinary drug «Kubazol». Test results are properly investigated and documented in accordance with the Standard Operating Procedure (SOP).

Keywords: SUBSTANCE, BIRCH TAR, CONTROL, SOLUTION FOR EXTERNAL APPLICATION, AEROSOL, AUXILIARY SUBSTANCE.

Дьоготь березовий має сильну антисептичну, місцевопоздразнюючу, протизапальну, інсектицидну, протипаразитарну та дезінфікуючу дії, покращує кровообіг, стимулює

регенерацію епідермісу пошкоджених тканин, посилює процес ороговіння, підсушує рани та прискорює їх заживання. В малих концентраціях (3-5 %) активізує ріст грануляції, у великих (вище 10 %) – різко послаблює (Kaliuzhna & Bardova, 2011; Orlovetska & Lukianchuk, 2018).

Сьогодні однією з першочергових задач ветеринарної фармації є пошук нових джерел отримання вітчизняної сировини дьогтю березового та розробка ветеринарних лікарських препаратів на його основі. Сучасна ветеринарна медицина використовує дьоготь березовий для створення дерматологічних препаратів, які б відрізнялись від синтетичних аналогів екологічною чистотою, нешкідливістю та універсальністю. Перевагами препаратів на основі дьогтю березового являється висока ефективність та невелика кількість побічних ефектів на системи організму тварин.

Для обґрунтування цільового профілю якості ветеринарного лікарського засобу на основі дьогтю березового, перш за все, потрібно мати визначений перелік критеріїв якості для розробленої препаративної форми. На основі цих критеріїв в подальшому можуть бути визначені потенційні критичні показники якості, при виробництві лікарського засобу. Загальний перелік критеріїв якості включає нормовані фармакотехнологічні та фізико-хімічні показники. Згідно з діючим виданням Державній Фармакопеї України (ДФУ), розроблений лікарський засіб повинен відповідати вимогам загальної статті «Розчин для ін'єкцій». Нормовані показники якості для ветеринарного лікарського засобу, у вигляді розчину для зовнішнього застосування, наведені у відповідних статтях ДФУ (Derzhavna farmakopeia Ukrainy, 2014; 2015; Sachuk et al., 2022). З урахуванням вимог діючого видання ДФУ, Наказу № 133 Державного комітету ветеринарної медицини України від 14.07.2008 р. та нормативних документів, визначено основні показники якості і критерії прийнятності, які включено до специфікації для проведення дослідження контролю якості розчину для зовнішнього застосування, аерозолі на основу дьогтю березового, а саме: опис, ідентифікація, упаковка препарату, зберігання, термін придатності. Для характеристики та визначення якості препарату, крім технологічних випробувань, важливим залишається фізико-хімічний контроль вхідних матеріалів, призначених для його виробництва (Sachuk et al., 2023).

Наше дослідження стосується розробки підходів до лабораторного контролю на ТОВ «ДЕВІЕ» для забезпечення якості ветеринарного препарату «Кубазол», з метою державної реєстрації та перереєстрації, у зв'язку із закінченням строку дії реєстраційного посвідчення – процедур, які проводяться відповідно до вимог чинного законодавства з метою надання дозволу на ветеринарне застосування.

Мета дослідження – розробка листівки-вкладки ветеринарного препарату, методик контролю якості активної речовини та допоміжних речовин розчину для зовнішнього застосування на основі дьогтю березового та технології виготовлення препарату.

Матеріали і методи. Усі використані в дослідженнях основні та допоміжні речовини за якісними та кількісними показниками відповідали вимогам стандартам операційної процедури (СОП).

Об'єктами дослідження були зразки дьогтю березового, етилацетат і полібутилметакрилат, які входили до складу ветеринарного лікарського препарату «Кубазол» (розчин для зовнішнього застосування, аерозоль).

Прилади, обладнання, посуд, матеріали та реактиви:

- ваги аналітичні з точністю зважування 0,0001 г;
- електроплита будь-якого типу, згідно з чинною НД;
- піпетки градуйовані номінальним об'ємом 5 мл, згідно з ДСТУ EN ISO 835:2018 «Посуд лабораторний скляний. Піпетки мірні градуйовані»;
- піпетки з однією мірною рисою номінальним об'ємом 1 мл, згідно з ДСТУ ISO 648:2015;

– колби конічні з притертим корком Кн-1-250-14/23 ТХС, згідно з ДСТУ ISO 4787:2009 «Посуд лабораторний скляний. Посуд мірний. Методи використання та перевіряння місткості»;

– бюретка для титрування на 25 мл, згідно з ДСТУ EN ISO 385:2018 «Посуд лабораторний скляний. Бюретки»;

– пробірка 150×20 мм з пробкою і трубкою;

– баня водяна – натрій гідроксид, хч;

– хлоридна кислота, концентрована хч;

– калій йодид, згідно з ДФУ 2.0, 2015, с. 640;

– крохмаль водорозчинний, згідно з ДФУ 2.0, с. 651;

– 0,1 н розчин натрій тіосульфату з поправочним коефіцієнтом, згідно з ДФУ 2.0, с. 766;

– метиловий естер метакрилової кислоти (свіжоперегнаний) – 10 г;

– пероксид бензоїлу – 0,02 г;

– вода очищена Р, згідно з ДФУ 2.0, 2015, с. 602.

Сировина: дьоготь березовий вітчизняного виробництва, етилацетат і полібутилметакрилат імпорного виробництва, за наявності сертифікату походження та за наявності сертифікату.

Під час розробки листівки-вкладки, специфікації та документації щодо контролю вхідної сировини, при виробництві розчину для зовнішнього застосування на основі дьогтю березового, проводили вивчення фармакохімічних характеристик мас для виготовлених розчину, за загальноприйнятими методиками, що наведені в ДФУ у лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ «ДЕВІЕ» (Chuyeshov et al., 2012; Derzhavna farmakopeia Ukrainy, 2014; 2015).

Результати й обговорення. Лікування тварин ветеринарним препаратом «Кубазол» проводиться відповідно до листівки-вкладки, короткої характеристики препарату та рецепту. На початковому етапі досліджень зупинимося на розробці листівки-вкладки ветеринарного препарату.

Опис.

В'язка рідина від жовтого до коричневого кольору зі специфічним запахом складників.

Склад.

1 мл препарату містить: дьоготь березовий – 40 мг, допоміжні речовини: етилацетат, полібутилметакрилат – до 1 мл.

Фармакологічні та хімічні властивості.

Березовий дьоготь складається з таких фенолів, як гваякол, крезол та ксиленол.

Евгенол – це гваякол із заміщеним аліловим ланцюгом, член класу хімічних сполук алілбензолу (рис. 1). Це безбарвна або блідо-жовта ароматична масляниста рідина, екстрагована з певних ефірних олій, особливо з гвоздичної олії, мускатного горіха, кориці, базилика та лаврового листа.

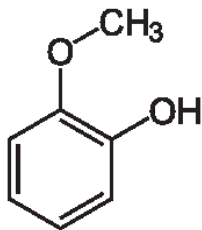


Рис. 1. Структурна формула евгенол

Крезолі (англ. *cresols*) – монометилфеноли $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ та їхні похідні, утворені при заміщенні в кільці замісниками, іншими, ніж OH (рис. 2).

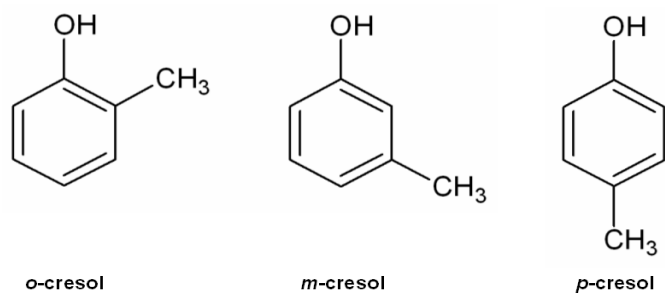


Рис. 2. Структурна формула крезолів

Ксиленоли – це органічні сполуки з формулою $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}$. Це летючі безбарвні тверді речовини або маслянисті рідини. Вони є похідними фенолу з двома метильними групами в різних положеннях відносно гідроксильної групи (рис. 3).

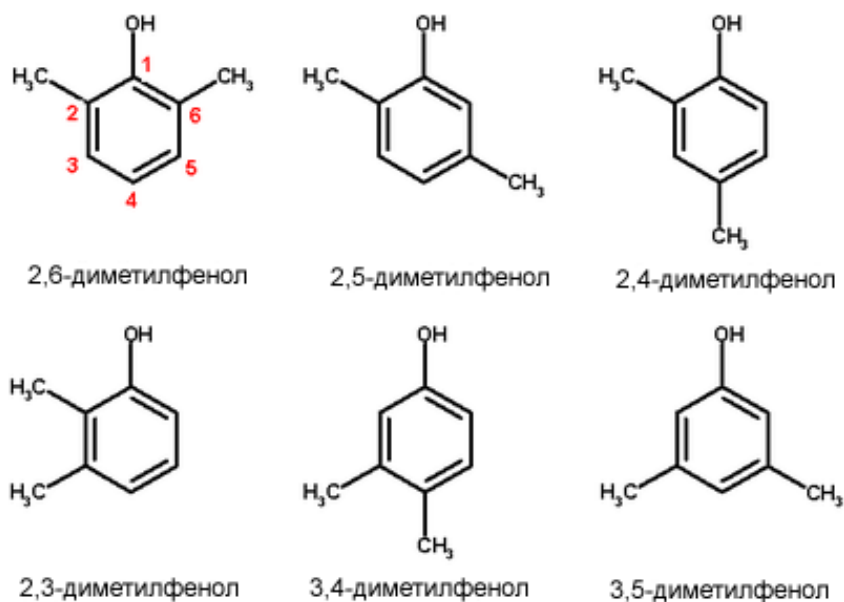


Рис. 3. Структурна формула ксиленолів

Дьоготь березовий має сильні антисептичні, місцеворозчинні, кератопластичні (3-5%), кератолітичні (30-50%), протизапальні, інсектицидні, протипаразитарні та дезінфікувальні властивості, покращує кровопостачання тканин, помірно подразнює чутливі нервові закінчення, стимулює регенерацію епідермісу пошкоджених тканин, посилює процес зроговіння, підсушує рани та пришвидшує їх загоєння.

Етилацетат – органічна сполука ряду естерів. Має хімічний склад $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ і умовно розглядається як продукт взаємодії етанолу та оцтової кислоти. Прозора, безбарвна, легка рідина з приємним фруктовим та трохи оцтовим запахом, має приємний смак при розведенні, використовується як розчинник (рис. 4).

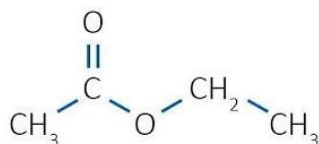


Рис. 4. Структурна формула етилацетату

Полібутилметакрилат – твердий кристалічний полімер, розчиняється в складних ефірах, ароматичних вуглеводнях. Прозорий матеріал, який володіє такими властивостями: високі оптичні властивості; коефіцієнт світлопропускання для прозорих марок (23 3, 3 мм) до

92 %; висока УФ-стійкість; висока хімічна стійкість; легкість у переробці. Брутто-формула (за системою Хілла для органічних речовин) – (C₈H₁₄O₂). Формула у вигляді тексту: (CH₂C(CH₃)COOC₄H₉)_n (рис. 5).

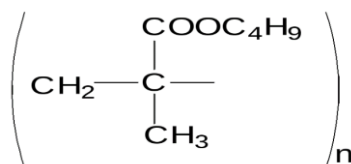


Рис. 5. Структурна формула полібутилметакрилат

Після розпилення препарату на поверхні шкіряного покриву та його похідних (копитний ріг, тощо) утворюється полімерна плівка, яка виконує роль пролонгованої основи.

Застосування.

Лікування та профілактика уражень шкіряного покриву (рани, дерматити, екземи), кігтів (травми, поверхневий панарицій), копит та ратиць (гниття копитної стрілки, тощо) у собак, диких свиней, диких птахів, спортивних коней та свиней (кнурів після кастрації).

Дозування.

Зовнішньо. Перед застосуванням струсити балон. Препарат наноситься на уражену ділянку шкіряного покриву тварин шляхом розпилювання на відстані 15-20 см від поверхні, нанесення препарату повторюється 2-3 рази після висихання попереднього шару. Обробку проводять 1-2 рази на добу. Тривалість лікування – 3-7 діб.

Протипоказання.

Індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не застосовувати кішкам!

Застереження.

Немає.

Форма випуску.

Флакони з алюмінію місткістю 160 см³.

Зберігання.

У закритій упаковці виробника, в сухому, захищеному від прямих сонячних променів, недоступному для дітей місці, окремо від харчових продуктів та кормів, при температурі від 10 °С до 20 °С.

Термін придатності.

2 роки.

Ветеринарний лікарський препарат «Кубазол» призначений для застосування у ветеринарній медицині.

Відповідно до технологічних процесів виробництва препарату «Кубазол», обов'язково потрібно виконувати вхідний контроль сировини.

Проведення контролю дьогтю березового.

Дьоготь березовий (виробник: ФОП Гріцкевич О.В., вул. Вербова, 4; с. Великий Олексин, Рівненський район, Рівненська область, Україна, серія: UA/99), за фізичними властивостями – в'язка рідина коричневого кольору зі специфічним запахом.

Методика ідентифікації дьогтю березового ґрунтується на ідентифікації сірки, як основного антибактерійного агента – виділенні сірководню при реакції залишку препарату після випаровування з хлоридною кислотою.

Приготування розчину розведеної хлоридної кислоти.

У мірну колбу, місткістю 100 мл, де міститься приблизно 60 мл води очищеної Р, додають з обережністю 20 мл концентрованої хлоридної кислоти, доводять об'єм розчину в колбі до мітки водою очищеною Р та ретельно перемішують.

Одержаний розчин розведеної хлоридної кислоти зберігають у щільно закритому скляному посуді упродовж 6 місяців.

Приготування розчину 20 % натрію гідроксиду.

У мірну колбу, місткістю 100 мл поміщують 20 г (точна наважка) натрію гідроксиду, додають 60 мл води очищеної Р, переміщують до повного розчинення наважки та доводять об'єм розчину в колбі до мітки водою, очищеною Р та ретельно перемішують.

Одержаний 20 % розчин натрію гідроксиду можна зберігати у щільно закритому скляному посуді упродовж 1 тижня.

Проведення випробування.

У конічну термостійку колбу, об'ємом 25 мл вносять 4 г (точна наважка) дьоготь березовий, додають 5 мл розчину 20 % натрію гідроксиду та нагрівають до однорідного розчину, поступово перемішуючи скляною паличкою. Отриману масу охолоджують та фільтрують. Фільтрат упарюють та прожарюють. До остатку додають 5 мл розведеної хлоридної кислоти. Має відчуватись запах сірководню.

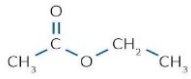
Проведення контролю якості етилацетату проводили відповідно до вимог ДФУ.

1,5 г етилацетату (точна наважка) поміщують у конічну колбу, ємністю 150 мл, додають 25 мл 1 н. розчину їдкого натру, приєднують до зворотного холодильника, добре перемішують і залишають на 30 хвилин. Потім нагрівають на водяній бані протягом 30 хв. Холодильник промивають 20 мл кип'яченої та охолодженої води і надлишок їдкого натру відтитрують 1 н розчином соляної кислоти (індикатор – фенолфталеїн).

Паралельно проводять контрольний дослід. 1 мл 1 н розчину їдкого натру відповідає 0,08811 г $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$. Кислотність у перерахунку на оцтову кислоту не більше 0,005 %. Нелеткий залишок – не більше 0,0005 %. Спирту – не більше 0,5%. Результати проведених досліджень з визначення якості субстанції етилацетату наведено у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Фізичні та хімічні властивості субстанції етилацетату згідно із етикеткою та сертифікатом якості

Назва субстанції	Етилацетат (імпорт)
Виробник	Rensin chemicals Ltd, Китай
Постачальник	ТД «Макрохім», Україна
Номер партії	3223HJJ23674
Дата виробництва	10.04.2023 р.
Гарантійний термін зберігання	18.04.2024 р.
Форма випуску	Бочка пластикова 200 л
Хімічна формула	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$
Структурна формула	
Молекулярна формула	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$
Брутто-формула	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$
Молярна маса	88,106 г/моль
Густина	0,9003 г/см ³ (20 °С)
CAS№	141-78-6

Таблиця 2

Показники якості субстанції етилацетату

Показники	Норматив	Випробування
Опис	Прозора, без механічних домішок рідина	Відповідає
Масова частка основної речовини, %, не менше	99,5	99,93
Етанол, %	≤ 0,15	0,011
Кислотність (перерахунок на оцтову кислоту), %	≤ 0,004	0,0012
Вологість, %	≤ 0,05	0,016
Залишок після прожарювання, %	≤ 0,001	0,001
Густина, г/см ³	0,897-0,902	0,900
Колір, Pt-Co	≤ 10	5

Визначення зовнішнього вигляду і кольору проводять візуально при розсіяному світлі. Визначення запаху проводять органолептично.

Проведення контролю. Вміст упаковки субстанції висипають на аркуш фільтрувального паперу тонким шаром (2-3 мм), притискають шпателем і оцінюють консистенцію і колір препарату. Для визначення запаху від 0,5 г до 2,0 г субстанції розподіляють тонким шаром на годинниковому склі діаметром 6-8 см, через 15 хв. визначають запах або його відсутність.

У широку пробірку з пробкою, в яку вставлена скляна трубка (довжина 30-35 см), вміщують 10 г свіжоперегнаного метилового естеру метакрилової кислоти (полібутілметакрилат) і додають 0,02 г пероксиду бензоїлу. Пробірку нагрівають на водяній бані за температури 80 °С. Через 25-30 хв рідина у пробірці починає гуснути. Температуру бані знижують до 50 °С і витримують пробірку до повного затвердіння полімеру. Пробірці дають охолонути і виймають полімер (інколи доводиться розбивати пробірку).

Наступним етапом дослідження стала розробка технологічної схеми на виробництво препарату на основі дьогтю березового. «Кубазол» – це ветеринарний лікарський препарат, який знаходиться під тиском газу в алюмінієвих контейнерах. Тиск, необхідний для виходу лікарського препарату з контейнера, забезпечують пропеленти. Готова лікарська форма складається з алюмінієвого балона, клапанно-розпилювальної системи і вмісту консистенції на основі дьогтю березового, здатного за допомогою пропелента виводитися з балона.

Наступною операцією для ТОВ «ДЕВІЕ» з виробництва упаковок для «Кубазолу» є приготування сумішей зріджених пропелентів і подача їх на лінію наповнення.

Для подачі (транспортування) пропелентів на лінію наповнення застосовують передавлювання пропеленту з місткості, в якій він зберігається, за допомогою надлишкового тиску, що створюється в місткості нагрітими парами самих хладонів.

Принципова схема технологічної лінії наповнення аерозольних упаковок представлена так.

1. *Підготовка алюмінієвих балонів.* Балони завантажуються на стрічку транспортера, потім вони автоматично розміщуються на тримачі автоматичної мийно-дезінфекційної машини і, надходячи в різні зони машини, проходять стадії попереднього миття, основного миття, ополіскування, обробки паром і сушки.

2. Транспортер служить для подачі балонів від автоматичної мийно-дезінфекційної машини до потокової лінії наповнення.

3. Стіл виробничий з нержавіючої сталі – початок виробничої лінії. На нього подаються чисті після миття та дезінфекції балони.

4. Конвеєрні стрічкові транспортери на підприємстві використовуються для автоматичного зв'язку всіх технологічних процедур на лінії наповнення і упаковки.

5. Автомат на фармацевтичному підприємстві використовується для видалення з балонів струменем стисненого повітря пилу, що випадково туди потрапив, або інших частинок.

6. *Наповнення готовим розчином.* Для наповнення балонів розчином на основі дьогтю березового застосовується автоматична дозувальна установка.

7. *Видалення повітря з балонів.* Видалення повітря з балонів проводиться зрідженим газом, відповідно лінія наповнення оснащується автоматичною голівкою, яка дозує 1-2 краплі зрідженого хладону. Крапля хладону, потрапляючи в балон і випаровуючись, витісняє повітря, що знаходиться в ньому.

8. *Кріплення клапана.* Після наповнення балонів готовим лікарським засобом і видалення з них повітря, проводиться їх герметизація клапанами, які вручну встановлюються в горловини балонів.

9. *Введення пропеленту.* За герметизацією балонів, які надходять до спеціальних автоматичних порційних дозаторів, здійснюється вприскування під тиском пропеленту.

10. *Перевірка на міцність і герметичність.* Після технологічної операції «Заповнення пропелентом» балони перевіряються на міцність і герметичність у термостатованій водянній ванні, при температурі 45 ± 5 °С, протягом 5-10 хв. За цей час балони та їх вміст нагріваються. При цьому в балонах створюється підвищений тиск.

11. *Сушка балонів.* Для видалення води з поверхні випробуваних у ванні балонів, останні по конвеєру надходять в сушильний тунель з направленими на них форсунками. Із форсунок на балони подається струмінь теплого повітря. Сухі заповнені балони за допомогою автоматичних ваг проходять контрольне зважування. При відхиленні ваги в той чи інший бік, балони автоматично відбраковуються.

12. *Перевірка тиску.* Всі балони надходять до автоматичного пристрою, який визначає тиск усередині балонів і відбраковує балони, в яких відсутній пропелент або міститься мала його кількість.

13. *Установка розпилювача і перевірка якості розпилювання.* Ці операції здійснюються спеціальними автоматичними пристроями, вбудованими в лінію наповнення.

14. *Одягання захисного ковпачка* проводиться на лінії за допомогою орієнтуючого автоматичного пристосування.

15. *Маркування.* Етикетувальна машина наносить на бічну частину балона маркувальні дані (серію і термін придатності). В окремих випадках маркування може проводитися витискуванням серії на алюмінієвій частині клапана (капсулі).

Після цього балони надходять на лінію упаковки, де їх поміщають у пенали, забезпечують інструкцією із застосування. Потім їх упаковують у транспортну тару. Стандартизація аерозольних упаковок на ТОВ «ДЕВІЕ» проводиться відділом технічного контролю у відповідності з вимогами ДФУ і технологічної інструкції (ТІ № 010-22 від 01.12.2022 р.) на даний препарат. Стандартизація включає декілька видів контролю: органолептичний, фізико-хімічний та хімічний.

На основі запропонованої специфікації та підходів до лабораторного контролю забезпечення якості вхідної сировини для приготування розчину для зовнішнього застосування, аерозолю на основі дьогтю березового, технологічної схеми виробництва препарату розроблено виробничу документацію, яка відповідає матеріалам частини I «Адміністративна» розділу В «Листівка-вкладка», частині II «Хімічна, фармацевтична і біологічна документація» розділу В «Технологія виробництва», розділу С «Контроль вхідних матеріалів (методи контролю вхідної сировини) сертифікати якості діючих і допоміжних речовин» реєстраційного досьє до ветеринарного препарату «Кубазол». Результати випробувань поза межами специфікацій; відхилення та гранична відповідність належним чином досліджені та задокументовані відповідно до СОП. Ця документація розроблена в лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ «ДЕВІЕ» і на кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнології імені С.З. Гжицького. Виробнича документація апробована на фармацевтичному підприємстві ТОВ «ДЕВІЕ» (м. Рівне).

ВИСНОВКИ

1. З урахуванням сучасних фармакопейних вимог, отриманих фармако-технологічних і хімічних характеристик, розроблено та обґрунтовано листівку-вкладку, специфікацію на вхідну сировину ветеринарного лікарського засобу на основі дьогтю березового. Результати випробувань щодо контролю вхідної сировини включали наступні операції: ідентифікації сірки, визначення масової частки етилацетат і полібутилметакрилату; проведення випробування; підготовка контрольного розчину; якісні реакції. Технологічна схема виробництва препарату включала: підготовку алюмінієвих балонів, наповнення готовим

розчином, видалення повітря з балонів, кріплення клапана, введення пропеленту, перевірка на міцність і герметичність, сушка балонів, перевірка тиску, установка розпилювача і перевірка якості розпилювання та маркування.

2. Ця документація розроблена та задокументована відповідно до Стандарту операційної процедури (СОП) відповідає матеріалам частини I «Адміністративна» розділу В «Листівка-вкладка», частині II «Хімічна, фармацевтична і біологічна документація» розділу В «Технологія виробництва», розділу С «Контроль вхідних матеріалів (методи контролю вхідної сировини) сертифікати якості діючих і допоміжних речовин» реєстраційного досьє до ветеринарного препарату «Кубазол».

Перспективи досліджень. У перспективі планується розробити виробничу документацію щодо контролю виготовленого ветеринарного препарату «Кубазол» (розчин для зовнішнього застосування, аерозоль), яка відповідатиме матеріалам частини II «Хімічна, фармацевтична і біологічна документація» розділу Е «Контроль якості готового засобу» реєстраційного досьє на вказаний лікарський засіб.

References

Derzhavna farmakopeia Ukrainy 2.0. (2014). Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» Kharkiv: RIREH, 1. 724 [In Ukrainian].

Derzhavna farmakopeia Ukrainy 2.0. (2015). Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» Kharkiv: RIREH, 2. 1128 [In Ukrainian].

Chuieshov, V.I., Hladukh, Ye.V., & Saiko, I.V. (2012). Tekhnolohiia likiv promyslovoho vyrobnytstva: pidruchnyk dlia stud. vyshch. navch. zakl. [Technology of industrial drugs: a textbook for students. higher training. institutions.]: v 2-kh ch., 2-e vyd., pererob. i dop. Kharkiv : NFaU: Zoloti storinky., Ch. 1. 694. [In Ukrainian].

Kaliuzhna, L.D. & Bardova, K.O. (2011). Zastosuvannia preparativ na osnovi dohtiu dlia shchodennoho dohliadu za shkiroiю khvorykh na seboreinyi dermatyt [Use of tar-based preparations for daily skin care of patients with seborrheic dermatitis]. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*. 1 (40), 50-56 [In Ukrainian].

Orlovetska, N.F. & Lukianchuk, Yu.M. (2018). Dohot berezovyi – nedootsinenyi likarskyi zasib. [Birch tar is an underestimated medicinal product]. *Farmatsevtychna nauka ta praktyka: problemy, dosiahnennia, perspektyvy rozvytku (PHARMACEUTICAL science and practice: problems, ACHIEVEMENTS, PROSPECTS)*. *Materialy II naukovo-praktychnoi internet-konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu*. NfаU. Kharkiv. 105-106 [In Ukrainian].

Sachuk, R.M., Kostyshyn, L.-M.Ye., Hutyi, B.V. et al. (2022). Rozrobka spetsyfikatsii ta kontrol vkhidnykh materialiv dlia vyrobnytstva preparatu na osnovi amoksytylinu tryhidratu. [Development of the specification and control of input materials for the production of the drug based on amoxicillin trihydrate]. *Naukovo-tekhnichnyi biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn*. 23(1). 154-160. doi: 10.36359/scivp.2022-23-1.22. [In Ukrainian].

Sachuk, R.M., Velesyk, T.A., Stravskyi, Ya.S. & Hutyi, B.V. et al. (2023). Farmako-tekhnologichni pokaznyky yakosti veterynarnoho likarskoho zasobu na osnovi kaltsiiu hliukonatu. [Pharmaco-technological indicators of the quality of a veterinary medicinal product based on calcium gluconate]. *Naukovo-tekhnichnyi biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn*. Lviv. 24(1).163-171. doi: 10.36359/scivp.2023-24-1.22 [In Ukrainian].