

Винахід відноситься до ветеринарної медицини, а саме до об'єднаних єдиним творчим задумом рішень - способу виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення та одержаного цим способом гормонального препарату ветеринарного призначення, який як активну діючу речовину містить гормон окситоцин.

Відомий спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату, який передбачає виготовлення розчину діючої речовини з перемішуванням компонентів, стерилізуючу обробку одержаного розчину (Патент України №46438 А, м. кл. А61К9/08, публ.15.02.2002, бюл. №5, 2002 [1]). Але такий спосіб не забезпечує одержання гормонального препарату у вигляді водяного розчину діючої речовини окситоцину.

Найбільш близьким до заявленого є спосіб одержання гормонального препарату на основі діючої активної речовини окситоцину, який передбачає виготовлення розчину діючої речовини окситоцину, перемішування компонентів (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Часть 1, М., Медицина, 1984 [2]). Однак такий спосіб не забезпечує одержання гормонального препарату ветеринарного призначення, який би мав підвищену якість, стабільні властивості при його зберіганні.

Відомий гормональний препарат - ін'єкційний розчин окситоцину, який містить активну речовину окситоцин та розчинник (Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Петровского Г.В. Т.17, М., "Советская энциклопедия", 1981 [3]; Ветеринарный энциклопедический словарь. Под ред. Шишкова В.П. М., "Советская энциклопедия", 1981 [4]; Малая медицинская энциклопедия. М., "Советская энциклопедия", 1967 [5]; Березовський А.В. Препарати для ветеринарної медицини. Київ, "Урожай", 1995 [6]; Машковский М.Д. Лекарственные средства. Часть 1, М, Медицина, 1984 [2]; Патент України №53558 А, м.кл. А61К9/08, публ.15.01.2003, бюл. №1, 2003 [7]).

Відомий також гормональний препарат ветеринарного призначення - ін'єкційний розчин окситоцину, який містить активну речовину окситоцин та розчинник воду (Мозгов І.Е. Фармакологія. М., Агропромиздат, 1985 [8]; Хмельницький Г.О., Хоменко В.С., Канюка О.І. Ветеринарна фармакологія. Харків, "Паритет", 1995 [9]).

Однак кожний із вищеописаних гормональних препаратів має не достатньо тривалий строк зберігання, і, відповідно з часом починає втрачати активність діючої речовини окситоцину.

Найбільш близьким до заявленого рішення є гормональний препарат ветеринарного призначення, який містить активну речовину окситоцин, стабілізатор та воду для ін'єкцій (Окситоцин для ветеринарії. Технические условия ТУ 10-07-05-90, утв. 15.02.1990 [10]). Однак застосування як стабілізатора хімічної речовини ніпагіну воднозначно визначеній кількості, а також недостатньо гарантований рівень асептичної обробки не дозволяють одержати готовий гормональний препарат підвищеної якості, в якому активність діючої речовини окситоцину зберігалася більш 1 року.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення, який би за рахунок нових елементів виробничої технології, а саме ступінчастої стабілізації з одночасним доведенням водяним розчином стабілізатора активності діючої речовини окситоцину в готовому препараті до її заданого встановленого значення при оптимальному співвідношенні змісту стабілізатора та активної речовини окситоцину, стерилізуючої обробки, в тому числі ультрафіолетовим опромінюванням, дозволив би одержати готовий препарат підвищеної якості, який би мав стабільну активність діючої речовини окситоцину, і, відповідно, збільшений термін зберігання до 2-2,5 років.

В основу винаходу поставлено також завдання створення гормонального препарату ветеринарного призначення, який би за рахунок поширеного діапазону кількісного вмісту стабілізатора з оптимальним співвідношенням змісту стабілізатора і активної речовини окситоцину, необхідного рівня гарантованої стерильності мав би підвищену якість в результаті гарантованої стабільності активності діючої речовини окситоцину, і, відповідно, збільшений термін зберігання до 2-2,5 років.

Поставлене завдання вирішується тим, що спосіб виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення передбачає виготовлення розчину діючої речовини окситоцину, перемішування компонентів. Новим в заявленому способі є те, що гормональний препарат одержують шляхом ступінчастої стабілізації діючої речовини окситоцину 0,01-0,65%-ним водяним розчином стабілізатора не менш, чим в дві послідовні стадії, з одночасним доведенням активності діючої речовини окситоцину, яку одержують на першій стадії стабілізації в первісному стабілізованому водяному розчині окситоцину, до заданого значення установленної активності діючої речовини окситоцину в готовій формі гормонального препарату 3-500Д/мл. На першій стадії стабілізації субстанцію діючої речовини окситоцину в кількості 0,1-1,0г додають до 1-5л 0,01-0,65%-ного водяного розчину стабілізатора. Потім здійснюють другу стадію стабілізації, на якій в одержаний на першій стадії первісний стабілізований розчин діючої речовини окситоцину додають 0,01-0,65%-ний водяний розчин стабілізатора в об'ємному співвідношенні між ними 1:1-9 відповідно з одержанням рН2,5-6,5. Потім за необхідністю здійснюють наступні стадії стабілізації шляхом послідовного додавання 0,01-0,65%-ного водяного розчину стабілізатора в стабілізований на кожній попередній стадії розчин діючої речовини окситоцину до одержання в ньому кінцевого заданого значення установленної активності діючої речовини окситоцину 3-500Д/мл. Після завершення стабілізації стабілізований розчин діючої речовини окситоцину обробляють фільтруючою стерилізацією або шляхом фільтруючої стерилізації та наступного ультрафіолетового опромінювання одержаного фільтрату.

В окремих випадках здійснення заявлене рішення характеризується наступними ознаками.

Ступінчасту стабілізацію діючої речовини окситоцину здійснюють 0,1-0,65%-ним водяним розчином стабілізатора хлорбутанолгідрату.

Ступінчасту стабілізацію діючої речовини окситоцину здійснюють 0,01-0,075%-ним водяним розчином стабілізатора ніпагіну.

Кількість послідовних стадій стабілізації діючої речовини окситоцину 0,01-0,65%-ним водяним розчином стабілізатора складає 2-5.

Об'ємне співвідношення водяного розчину стабілізатора на першій стадії стабілізації до водяного розчину стабілізатора на третій стадії стабілізації складає 1:1-3, а об'ємне співвідношення водяного розчину стабілізатора на першій стадії стабілізації до водяного розчину стабілізатора на четвертій стадії стабілізації

складає 1:1-4, і об'ємне співвідношення водяного розчину стабілізатора на першій стадії стабілізації до водяного розчину стабілізатора на п'ятій стадії стабілізації складає 1:1,5-2.

Водяний розчин стабілізатора на кожній стадії стабілізації додають при постійному перемішуванні.

Стерилізуючу фільтрацію проводять через стерилізуючий фільтр "Миллитокс" (Ф-12).

Обробку фільтрату після фільтруючої стерилізації ультрафіолетовим опромінюванням здійснюють з експозицією 1-5 хвилин лампою бактерицидною марки ДБ-15 або марки ДБ-30-1, або марки ДБ-60.

Готовий гормональний препарат розливають в ампули по 1мл або 2мл, або 3мл, або 5, або 10мл.

Готовий гормональний препарат розливають в флакони по 10мл, або 25мл або 50мл, або 100мл.

Поставлене завдання вирішують також тим, що гормональний препарат ветеринарного призначення містить діючу речовину окситоцин, стабілізатор та воду дистильовану для ін'єкцій. Новим є те, що стабілізатор він містить у кількості, яка залежить від значення заданої установленної активності діючої речовини окситоцину 3-50ОД/мл в стерильному або в стерильному та обробленому ультрафіолетовим опромінюванням готовому гормональному препараті, при наступному співвідношенні компонентів в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	3000-50000ОД
стабілізатор	0,1-6,5г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл

В окремих випадках здійснення заявлене рішення характеризується наступними ознаками.

Як стабілізатор гормональний препарат містить хлорбутанолгідрат у кількості 1,0-6,5г.

Співвідношення діючої речовини окситоцину, хлорбутанолгідрату, води дистильованої для ін'єкцій у готовому гормональному препараті з установленною активністю діючої речовини окситоцину 3ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	3000ОД
хлорбутанолгідрат	1,0-2,3г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл

Співвідношення діючої речовини окситоцину, хлорбутанолгідрату, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленною активністю діючої речовини окситоцину 5ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	5000ОД
хлорбутанолгідрат	2,5-3,5г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл

Співвідношення діючої речовини окситоцину, хлорбутанолгідрату, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленною активністю 10ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	10000ОД
хлорбутанолгідрат	3,5-4,0г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл

Співвідношення діючої речовини окситоцину, хлорбутанолгідрату, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленною активністю діючої речовини окситоцину 20ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	20000ОД
хлорбутанолгідрат	4,3-4,5г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл

Співвідношення діючої речовини окситоцину, хлорбутанолгідрату, води дистильованої для ін'єкцій у готовому продукті з установленною активністю діючої речовини окситоцину 25ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	25000ОД
хлорбутанолгідрат	4,9-5,0г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл.

Співвідношення діючої речовини окситоцину, хлорбутанолгідрату, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленною активністю діючої речовини окситоцину 50ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	50000ОД
хлорбутанолгідрат	6,0-6,5г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл.

Як стабілізатор гормональний препарат містить ніпагін у кількості 0,1-0,75г.

Співвідношення діючої речовини окситоцину, ніпагіну, води дистильованої для ін'єкцій у готовому гормональному препараті з установленною активністю діючої речовини окситоцину 3ОД/мл складає в 1000мл готового продукту:

діюча речовина окситоцин	3000ОД
ніпагін	0,1-0,15г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл

Співвідношення діючої речовини окситоцину, ніпагіну, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленною активністю діючої речовини окситоцину 5ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	5000ОД
ніпагін	0,2-0,45г
вода дистильована для ін'єкцій	до 1000мл

Співвідношення діючої речовини окситоцину, ншпну, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленною активністю 10ОД/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин	10000ОД
--------------------------	---------

ніпагін 0,50-0,55г  
вода дистильована для ін'єкцій до 1000мл.

Співвідношення діючої речовини окситоцину, хлорбутанолгідрату, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленою активністю діючої речовини окситоцину 200Д/мл складає в 1000мл препарату:

діюча речовина окситоцин 200000ОД  
ніпагін 0,57-0,60г  
вода дистильована для ін'єкцій до 1000мл.

Співвідношення діючої речовини окситоцину, ніпагіну, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленою активністю діючої речовини окситоцину 250Д/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин 250000ОД  
ніпагін 0,60-0,65г  
вода дистильована для ін'єкцій до 1000мл.

Співвідношення діючої речовини окситоцину, ніпагіну, води дистильованої для ін'єкцій у готовому препараті з установленою активністю діючої речовини окситоцину 500Д/мл складає в 1000мл готового препарату:

діюча речовина окситоцин 500000ОД  
ніпагін 0,70-0,75г  
вода дистильована для ін'єкцій до 1000мл.

Сукупність усіх ознак заявленого способу виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення дозволяє одержати готовий препарат підвищеної якості за рахунок гарантованої стерильності, стабілізації активності діючої речовини, і, в результаті - збільшити термін зберігання готового препарату до 2-2,5 років.

За рахунок нових ознак заявленого способу, а саме в результаті ступінчастої стабілізації діючої речовини окситоцину 0,01-0,65%-ним водяним розчином стабілізатора не менш, чим в дві послідовні стадії, з одночасним доведенням активності діючої речовини окситоцину до установленої активності діючої речовини окситоцину в готовому гормональному препараті 3-500Д/мл, додавання на першій стадії стабілізації субстанції діючої речовини окситоцину в кількості 0,1-1,0г до 1-5л водяного розчину стабілізатора, здійснення другої стадії стабілізації водяним розчином стабілізатора в об'ємному співвідношенні між ними 1:1-9 відповідно до одержання рН2,5-6,5, здійснення за необхідністю наступних стадій стабілізації шляхом послідовного додавання водяного розчину стабілізатора в стабілізований на кожній попередній стадії розчин діючої речовини окситоцину доодержання в готовому гормональному препараті заданого значення встановленої активності діючої речовини окситоцину, тобто в результаті здійснення технології послідовної стабілізації і одночасного доведення значення активності препарату до заданої кінцевої установленої величини шляхом виготовлення спочатку концентрованого розчину окситоцину з невеликим змістом стабілізатора, а потім - додавання водяного розчину стабілізатора, водночас послідовно поступово збільшується зміст стабілізатора і зменшується концентрація окситосцину - доводиться до кінцевої заданої величини, при цьому іде рівномірне розподілення компонентів системи з встановленням їх взаємозв'язку, який є оптимальним для стабілізації активності в готовому препараті і сприйняття його організмом.

Обробка фільтрату стабілізованого розчину діючої речовини окситоцину фільтруючої стерилізацією з ультрафіолетовим опромінюванням посилює гарантовану стерильність препарату, дозволяє зберігати вихідну активність препарату у стабілізованій формі, що сприяє збільшенню активності діючої речовини - окситоцину, продовженню терміну зберігання готового препарату. Таким чином підвищується якість готового препарату. При цьому, при виготовленні препарату з збільшеною концентрацією активної діючої речовини окситоцину, а також при фасуванні його в більших об'ємах важлива посилена гарантія асептики, підвищені значення критерію стерилізації - асептичної ефективності. Вплив стерилізуючої обробки, в тому числі ультрафіолетовим опромінюванням в заявленому способі сприяє адаптації сприйняття готового препарату організмом тварини, що важливо при застосуванні гормонального препарату окситоцину.

Ультрафіолетове опромінювання як дезінфікуючий метод обробки джерел природного походження не тільки посилює бактерицидний ефект відносно сторонньої мікрофлори, але й підвищує в готовому препараті енергетичні властивості, корисні для організму.

Окситоцин - гормон задньої долі гіпофізу. Структура окситоцину була встановлена в 1953 році одночасно В.Виньо и Ашером, в тому ж році був одержаний окситоцин шляхом хімічного синтезу. Були розроблені технології одержання окситоцину із біологічного матеріалу - задньої долі гіпофізу, а також синтетичного окситоцину - шляхом хімічного синтезу. В зв'язку з тим, що біологічна активність окситоцину залежить від його третичної структури (конформації) у розчині, і порушення нативної третичної структури молекули окситоцину призводить до втрати ним біологічної активності, а відділення кінцевої NH<sub>2</sub>, навпаки, збільшує біологічну активність окситоцину, можна припустити, що приодержанні гормонального препарату відповідно до заявленого способу відбувається саме відділення кінцевої NH<sub>2</sub>, що збільшує і стабілізує біологічну активність окситоцину.

Взаємодія стабілізатора і діючої речовини окситоцину, води в межах заявлених кількісних значень оптимальна, саме такі кількісні параметри ефективні для найбільш ефективного проявлення моменту поступовості у проведенні стабілізації, тому за межами цих значень технічний результат не досягається.

Окремі випадки та умови здійснення заявленого способу посилюють досягнення технічного результату. Кількість послідовних стадій стабілізації діючої речовини окситоцину водяним розчином стабілізатора 2-5 забезпечує найбільш повне розподілення у розчині і діючої речовини окситоцину і стабілізатора. Об'ємні співвідношення водяного розчину хлорбутанолгідрату або ніпагіну на першій стадії стабілізації - до водяного розчину стабілізатору на третій стадії стабілізації 1:1-3, - до водяного розчину хлорбутанолгідрату на четвертій стадії стабілізації 1:1-4, - до водяного розчину хлорбутанолгідрату на п'ятій стадії стабілізації 1:1,5-2,

додавання водяного розчину стабілізатора на кожній стадії стабілізації при постійному перемішуванні забезпечують рівномірному розподіленню компонентів.

Проведення стерилізуючої фільтрації через стерилізуючий фільтр "Миллитокс" (Ф-12), а обробки фільтрату після фільтруючої стерилізації ультрафіолетовим опромінюванням з експозицією 1-5 хвилин лампою бактерицидною марки ДБ-15 або марки ДБ-30-1, або марки ДБ-60 є найбільш оптимальним для здійснення стерилізуючої обробки.

Завдяки оптимальному удосконаленню гормонального препарату, поширенню діапазонів співвідношення змісту стабілізатора і активної речовини окситоцину, застосуванню стабілізатора в широких діапазонах кількісного вмісту, гарантованої стерильності підвищується якість препарату за рахунок гарантованої стабільності активності окситоцину, і, відповідно, збільшується термін зберігання цього препарату до 2-2,5 років. Вміст стабілізатора у кількості, яка залежить від значення кінцевої встановленої активності діючої речовини окситоцину 3-50ОД/мл в стерильному або в стерильному та обробленому ультрафіолетовим опромінюванням готовому гормональному препараті, при співвідношенні компонентів в 1000мл готового продукту: діюча речовина окситоцин - 3000-50000ОД, хлорбутанолгідрат - 1,0-6,5г або ніпагін 0,1-0,75г, вода дистильована для ін'єкцій - до 1000мл дозволяють застосовувати заявлений препарат в широкому діапазоні залежно від конкретної ситуації з врахуванням індивідуальності тварини. Вміст компонентів препарату в заявлених інтервалах забезпечує повну розчинність стабілізатора, крім того такий склад дозволяє застосовувати як синтетичний, так і не синтетичний окситоцин.

В результаті проведених експериментально-пошукових досліджень, випробувань в умовах сучасного виробництва Заявниками підтверджено досягнення технічного результату при застосуванні заявленого рішення, доцільність поширення значень кількісного співвідношення компонентів. Гормональний препарат, одержаний відповідно до заявленого рішення, має підвищену якість - гарантовану стерильність, стабільну активність окситоцину при зберіганні, збільшений термін зберігання до 2-2,5 років.

Застосування заявленого рішення дозволяє також поширити можливості нових технологій і асортимент гормональних препаратів у ветеринарній медицині.

Таким чином заявлене рішення відповідає критеріям охороноспроможності "новизна", "винахідницький рівень".

Заявлене рішення ілюстровано наступними практичними прикладами його здійснення.

В зв'язку з тим, що заявлені спосіб виробництва та гормональний препарат об'єднані єдиним творчим задумом, в кожному прикладі практичного здійснення наведений спосіб виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення та одержаний цим способом гормональний препарат.

Приклад 1. Відповідно до заявленого рішення заявлений спосіб виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення з відповідним одержанням такого препарату здійснюють наступним чином.

Спочатку готують 10л 0,35%-ного водяного розчину стабілізатора хлорбутанолгідрату. Для цього в окрему ємність наливають 10л дистильованої води для ін'єкцій, додають в цей об'єм води 35г хлорбутанолгідрату і ретельно перемішують на протязі 3-5 хвилин. Потім одержаний водяний розчин хлорбутанолгідрату застосовують для виготовлення стабілізованого водяного розчину діючої речовини окситоцину шляхом ступінчастої стабілізації цієї діючої речовини окситоцину в дві послідовні стадії.

Окситоцин синтетичний (ВФС 42-2059-96) (Oxytocin), Oxitocinum є пептидним гормоном - октапептидом складної побудови. Він містить пептидний цикл і боковий ланцюг із залишків 3 амінокислот (пролін, лейцин, гліцин). Це гетеродетний циклічний дисульфід аміда-L-цистеїніл-L-тирозил-L-ізолейцил-L-глутамініл-L-аспарагініл-L-цистеїніл-L-пролін-L-лейцил-L-гліцина. Емпірична формула:  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ . Мол. маса 1007,2. Білий або білий з жовтуватим відтінком аморфний порошок Легко розчиняється у воді. Біологічна активність - доза препарату, яка здібна викликати скорочення рогу матки криси або знижувати кров'яний тиск у птахів.

Хлорбутанолгідрат (ФС 42-1574-80) - речовина, яка має емпіричну формулу  $C_4H_7Cl_3O$ . 1,1,1-трихлор-2-метилпропанола-2. Мол. маса 177,46. Безколіорові або білі кристали з характерним запахом і смаком. Функціональне призначення - стабілізатор. Для виготовлення розчину застосовують воду для ін'єкцій.

Вода дистильована для ін'єкцій (ФС 42-2620-89) - апірогенна. Хімічна формула  $H_2O$ . Безколіорова рідина без запаху і смаку, pH5,0-7,0.

На першій стадії стабілізації субстанцію діючої речовини окситоцину в кількості 200мг (0,2г), яка має питому активність діючої речовини окситоцину 250ОД в 1мг, при постійному перемішуванні додають до 1л одержаного 0,35%-ного водяного розчину хлорбутанолгідрату. Таким чином одержують первісний стабілізований водяний розчин діючої речовини окситоцину. В процесі подальшого здійснення стабілізації активність (концентрацію) діючої речовини окситоцину, яка одержана на першій стадії стабілізації в первісному стабілізованому хлорбутанолгідратом водяному розчині окситоцину, шляхом наступного додавання 0,35%-ного водяного розчину хлорбутанолгідрату до заданого кінцевого значення активності діючої речовини окситоцину в готовому препараті, а саме - до встановленого значення активності 50Д в 1мл готового препарату: 50Д/мл. Цей процес здійснюють таким чином. В одержаний на першій стадії первісний стабілізований розчин діючої речовини окситоцину при постійному перемішуванні додають 9л 0,35%-ного водяного розчину хлорбутанолгідрату, тобто в об'ємному співвідношенні між об'ємом водяного розчину хлорбутанолгідрату на першій та об'ємом водяного розчину хлорбутанолгідрату на другій стадіях стабілізації 1:9 відповідно. В результаті одержують стабілізований розчин діючої речовини окситоцину, який має значення встановленої активності діючої речовини окситоцину 50Д/мл, pH3,0. Після цього здійснюють стерилізуючу обробку стабілізованого розчину діючої речовини окситоцину фільтруючою стерилізацією або шляхом фільтруючої стерилізації з наступним ультрафіолетовим опромінюванням одержаного фільтрату. Фільтруючу стерилізацію одержаного на другій стадії стабілізації стабілізованого розчину окситоцину проводять таким чином. В ємність з стабілізованим розчином окситоцину погружають стерильний фільтр "Миллитокс" (Ф-12), який з'єднують з стерильною ємністю, що в свою чергу з'єднана з вакуумною лінією (до 0,04МПа). Потім проводять процес фільтруючої стерилізації, після закінчення якого здійснюють контроль прозорості, кольоровості, наявності механічних включень в фільтраті.

Після стерилізуючої фільтрації у випадку наступної обробки фільтрату ультрафіолетовим опромінюванням цей фільтрат обробляють хвильовим ультрафіолетовим випромінюванням лампою бактерицидною марки ДБ-15 або марки ДБ-30-1 або марки ДБ-60 з експозицією 1-5 хвилин. Для цього ємність з фільтратом - стабілізованим водяним розчином окситоцину розміщують в спеціальному боксі, де встановлена бактерицидна лампа. Включають бактерицидну лампу в електричну сіть перемінного струму частоти 50Гц з відповідним баластним пристроєм (дроселем), і витримують ємність с фільтратом під впливом ультрафіолетових промінів на протязі 1-5 хвилин.

У виробничому приміщенні постійно працює приточно-витяжна вентиляція.

Стерильний фільтрат - готовий гормональний препарат розливають в ампули готовий препарат розливають в ампули по 1мл(см<sup>3</sup>) або 2мл(см<sup>3</sup>), або 3мл(см<sup>3</sup>), або 5мл(см<sup>3</sup>), або 10мл(см<sup>3</sup>) та/або в флакони по 10мл(см<sup>3</sup>) або 25мл(см<sup>3</sup>), або 50мл(см<sup>3</sup>), або 100мл(см<sup>3</sup>) і запаюють.

Одержаний гормональний препарат - стабілізований ін'єкційний водяний розчин діючої речовини окситоцину відноситься до лікарського маточного засобу, який впливає на міометрій, а саме - підвищує переважно тонус міометрію, його скорочувальну активність. Основне призначення такого препарату - викликання і стимуляція пологів. Крім того цей препарат застосовують при кровотечах і атонії матки у післяпологовий період. Препарат відноситься до засобів, які стимулюють м'язи матки. Він викликає сильні скорочення м'язів матки, особливо вагітної, що обумовлено впливом на мембрани клітин міометрію. Він також стимулює секрецію молока, посилює виробку гормону пролактину.

Фармакологічна дія: основний біологічний ефект окситоцину полягає у стимуляції скорочень гладких м'язів, підвищенні їх тону при родах, що зумовлено впливом гормону на проникність мембран м'язових волокон для іонів K<sup>+</sup>, зміною їх потенціалу. Впливаючи на мембрани клітин міометрію, окситоцин діє сильніше на фізіологічні скорочення матки, ніж інші міотропні засоби, що впливають на скоротливі елементи міоплазми. Він також активізує скоротливість міоепітелію молочної залози і посилює біосинтез пролактину, виділення молока у лактуючих тварин.

Одержаний готовий препарат відповідає вимогам ТУ 10-07-002-92, установча активність 5,0ОД/мл, а також усім вимогам, які вказані в "Инструкции по контролю лекарственных средств для парентерального применения на механические включения" (РД 42 У-001-93).

Показники якості одержаного гормонального препарату ветеринарного призначення :

Зовнішній вигляд, колір, запах - безбарвна прозора рідина із слабким запахом ефіру; рН3,0; наявність SH - групи - не допускається; сульфатна зола при розбавленні до 5ОД, в 1см<sup>3</sup>,%, не більше 0,1; стерильність - стерильний; зміст окситоцину,ОД в 1мл(см<sup>3</sup>) - 5,0; нешкідливість для мишей см<sup>3</sup>/кг маси тварини - 25.

Приклади 2-20 здійснюють, як приклад 1, але відповідно до характеристик компонентного складу, кількості стадій стабілізацій та інших, які наведені в таблицях 1-6.

Показання, способи і дози застосування одержаного відповідно до заявленого рішення гормонального препарату ветеринарного призначення:

Застосування: велика рогата худоба, коні, вівці, кози, свині, собаки, коти: для посилення скорочень матки при затяжних і в'ялоперебігаючих родах, гіпотонії матки (первинній, вторинній), маткові кровотечі, атонії матки, видаленні плаценти, затримці посліду, стимуляції інволюції матки, післяродової агалакції, піометрії.

Дозування: внутрішньом'язево або підшкірно одноразово у дозах: велика рогата худоба - 4-10мл (40-50МО), кобили - 2-5мл (20-50МО), вівці, кози, свині - 2-6мл (10-30МО), собаки - 0,6-2мл (3-10МО), коти - 0,6-1мл (3-5МО). При потребі ін'єкцію повторити через 40 хвилин.

Зберігання: сухе, темне місце при температурі від +2°С до +25°С.

За рахунок нових елементів виробничої технології, а саме ступінчастої стабілізації з одночасним доведенням водяним розчином стабілізатора активності діючої речовини окситоцину до її заданого - встановленого кінцевого значення при оптимальному співвідношенні змісту стабілізатора та діючої речовини окситоцину, поширення стабілізуючих властивостей за рахунок оптимального удосконалення, поширення співвідношення змісту стабілізатора і діючої речовини окситоцину, застосування стабілізатора в широких діапазонах, підвищеного рівня стерилізуючої обробки одержаний згідно з вищенаведеними прикладами 1-20 гормональний препарат має підвищену якість - гарантовану стерильність, стабільну активність окситоцину при зберіганні, збільшений термін зберігання до 2-2,5 років.

Застосування заявленого рішення дозволяє також поширити можливості нових технологій і асортимент гормональних препаратів у ветеринарній медицині.

В умовах виробничої технології заявниками проведено виробничо-експериментальні дослідження для підтвердження технічного результату, який досягається завдяки застосуванню заявленого способу виробництва і одержаного цим способом гормонального препарату, з відповідним контролем усіх позицій щодо застосування лікувальних препаратів у ветеринарній медицині, розроблена відповідна нормативно-технічна документація щодо використання заявленого рішення на підприємстві у вітчизняному виробництві ветеринарних препаратів.

Джерела інформації:

1. Патент України №46438 А, м.кл. А61К9/08, публ. 15.02.2002, бюл. №5, 2002.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Часть 1, М., Медицина, 1984, с.539-540 - прототип для способу.
3. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Петровского Г.В. Т.17, М., "Советская энциклопедия", 1981.
4. Ветеринарный энциклопедический словарь. Под ред. Шишкова В.П. М., "Советская энциклопедия", 1981.
5. Малая медицинская энциклопедия. М., "Советская энциклопедия", 1967.
6. Березовський А.В. Препарати для ветеринарної медицини. Київ, "Урожай", 1995.
7. Патент України №53558 А, м.кл. А61К9/08, публ. 15.01.2003, бюл. №1, 2003.
8. Мозгов І.Е. Фармакологія. М., Агропромиздат, 1985 [8].

9. Хмельницький Г.О., Хоменко В.С., Канюка О.І. Ветеринарна фармакологія. Харків, "Паритет", 1995.  
 10. Окситоцин для ветеринарії. Технічні умови ТУ 10-07-05-90, утв. 15.02.1990, с. 1-2 - прототип для гормонального препарату.

Таблиця 1

Характеристики здійснення заявленого способу виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення в об'ємі 10л готового гормонального препарату в промислових умовах відповідно до прикладів 1-10

№ пп.	Технологічна сировина, компоненти гормонального препарату ветеринарного призначення	Кількісні характеристики здійснення заявленого способу виробництва гормонального препарату ветеринарного призначення в об'ємі 10л									
		Приклади									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.	діюча речовина окситоцин:										
1.1.	Маса вихідної сировини - субстанції діючої речовини окситоцину, мг:	200	100	200	100	200	400	100	500	1000	1000
	г:	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,4	0,1	0,5	1,0	1,0
1.2.	Питома активність діючої речовини окситоцину у вихідній сировині - в субстанції, ОД в 1мг	250	300	500	500	250	250	300	400	250	500
1.3.	Загальна активність діючої речовини окситоцину у вихідній сировині - в субстанції, ОД	50000	30000	100000	50000	50000	100000	30000	200000	250000	500000
1.4.	Зміст діючої речовини окситоцину в 10л готового гормонального препарату, ОД:	50000	30000	100000	50000	50000	100000	30000	200000	250000	500000
2.	хлорбутанолгідрат:										
2.1	Концентрація водяного розчину хлорбутанолгідрату, %	0,35	0,10	0,35	0,30	0,25	0,40	0,23	0,45	0,50	0,65
2.2	Кількість хлорбутанолгідрату в 10л готового гормонального препарату, г:	35,0	10,0	35,0	30,0	25,0	40,0	23,0	45,0	50,0	65,0
	- в 10л препарату										
3.	вода дистильована для ін'єкцій:	До 10л	До 10л	До 10л	До 10л	До 10л	До 10л	До 10л	До 10л	До 10л	До 10л
4.	рН готового гормонального препарату	3,0	2,5	4,2	3,0	3,0	3,7	2,7	5,0	5,5	6,5

Таблиця 2

Характеристика компонентів заявленого гормонального препарату ветеринарного призначення відповідно до прикладів 1-10

№ п.п.	Компоненти гормонального препарату ветеринарного призначення	Зміст компонентів заявленого гормонального препарату ветеринарного призначення в 1л (1000мл) готового продукту та його установча активність (ОД в 1мл)									
		Приклади									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.	діюча речовина окситоцин:										
1.1	Зміст діючої речовини окситоцину в готовому гормональному препараті, ОД:										
	- в 1л (1000мл) препарату	5000	3000	10000	5000	5000	10000	3000	20000	25000	50000
1.2	- в 1мл препарату (установча активність готового гормонального препарату)	5	3	10	5	5	10	3	20	25	50
2.	хлорбутанолгідрат:										
2.1	Концентрація водяного розчину хлорбутанолгідрату, %	0,35	0,10	0,35	0,30	0,25	0,40	0,23	0,45	0,50	0,65
2.2	Кількість хлорбутанолгідрату в 1л (1000мл) готового гормонального препарату, г	3,5	1,0	3,5	3,0	2,5	4,0	2,3	4,5	5,0	6,5
3.	вода дистильована для ін'єкцій:	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)	до 1л (до 1000мл)

Таблиця 3

Кількісні характеристики стадій стабілізації за об'ємами водяного розчину стабілізатора відповідно до прикладів 1-10 практичного здійснення заявленого рішення

№ пп.	Об'єми водяного розчину хлорбутанолгідрату на 1-5 стадіях стабілізації	Кількість водяного розчину хлорбутанолгідрату (л) та об'ємні співвідношення об'ємів водяного розчину хлорбутанолгідрату на стадіях стабілізації									
		Приклади									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Загальний об'єм водяного розчину хлорбутанолгідрату	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
2	Об'єм водяного розчину хлорбутанолгідрату на першій стадії стабілізації	1,0	2,0	5,0	1,0	2,0	2,5	1,0	1,0	2,5	2,0
4	Об'єм водяного розчину хлорбутанолгідрату на другій стадії стабілізації	9,0	7,5	5,0	5,0	8,0	7,5	2,0	9,0	3,0	2,0
5	Співвідношення між об'ємами водяного розчину	1:9	1:2,5	1:1	1:3	1:4	1:3	1:2	1:9	1:1,2	1:1



Таблиця 6

Кількісні характеристики стадій стабілізації за об'ємами водяного розчину стабілізатора відповідно до прикладів 11-20 практичного здійснення заявленого рішення

№ п. п.	Об'єми водяного розчину ніпагіну на 1-4 стадіях стабілізації	Кількість водяного розчину ніпагіну (л) та об'ємні співвідношення об'ємів водяного розчину ніпагіну на стадіях стабілізації									
		Приклади									
		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Загальний об'єм водяного розчину ніпагіну	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
2	Об'єм водяного розчину ніпагіну на першій стадії стабілізації	1,0	2,0	5,0	1,0	2,0	2,5	1,0	1,0	2,5	2,0
4	Об'єм водяного розчину ніпагіну на другій стадії стабілізації	9,0	7,5	5,0	5,0	8,0	7,5	2,0	9,0	3,0	2,0
5	Співвідношення між об'ємами водяного розчину ніпагіну на першій та на другій стадіях стабілізації відповідно	1:9	1:2,5	1:1	1:3	1:4	1:3	1:2	1:9	1:1,2	1:1
6	Об'єм водяного розчину ніпагіну на третій стадії стабілізації	-	5,0	-	3,0	-	-	3,0	-	4,5	2,0
7	Співвідношення між об'ємами водяного розчину ніпагіну на першій та на третій стадіях стабілізації відповідно	-	1:1,25	-	1:3	-	-	1:3	-	1:1,8	1:1
8	Об'єм водяного розчину ніпагіну на четвертій стадії стабілізації	-	-	-	3,0	-	-	4,0	-	-	4,0
9	Співвідношення між об'ємами водяного розчину ніпагіну на першій та на четвертій стадіях стабілізації відповідно	-	-	-	1:3	-	-	1:4	-	-	1:2