

16. Шерман Ісаак, Воліченко Юрій, Цуркан Людмила, Кутіщев Павло. Динаміка змін основних рибничо-біологічних показників рибопосадкового матеріалу коропа та рослиноїдних риб, як реакція на клімат сучасної зими Півдня України. URI: <http://hdl.handle.net/123456789/4415>.

17. Харитонов Н. М. Біологічні основи інтенсифікації ставового рибництва. Київ : Наукова думка, 1984. 196 с.

## **Grosul V. INFLUENCE OF THE QUALITY OF FISH LANDING MATERIAL ON THE EFFICIENCY OF WINTERING IN THE CONDITIONS OF LLC "MYKOLAIV AGRICULTURAL AND FISH FARMING ENTERPRISE"**

*The influence of weight parameters and conditions of this year's fish on the dynamics of wintering, the final weight of one-year-old carp and herbivorous fish, their survival (yield) indicators and the level of natural losses of live weight was determined. The dependence of wintering success on the starting parameters of the fish was established and optimal quality indicators were determined to minimize risks. The high economic efficiency of using fish planting material with a weight exceeding the standard and allowing to reduce the cost of production and ensure an increase in profitability was proven..*

**Key words:** *annuals, annuals, wintering, fattening coefficient, average individual weight, stocking density, hydrochemical regime, weight loss, exit from wintering.*

**УДК 615.07(075.8)**

## **СУЧАСНІ ПІДХОДИ У АНАЛІЗІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ БІОЛОГІЧНОГО/БІОТЕХНОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**А. О. Динник**, студентка, [elena\\_wvu@ukr.net](mailto:elena_wvu@ukr.net)

Науковий керівник – док. фарм .наук, професор **Вельчинська О. В.**

**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ**

*Впроваджено у аналіз субстанції азитроміцину сучасний метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з метою визначення її чистоти та кількісного визначення. Модифіковано умови хроматографування та методики дослідження на основі валідованих фармакопейних методик. Виявлено, що випробовувана субстанція не містить супровідних речовин, а метод ВЕРХ придатний як альтернативний метод та адаптований для дослідження субстанції азитроміцину.*

**Ключові слова:** *азитроміцин, лікарські засоби біологічного/біотехнологічного походження, високоефективна рідинна хроматографія.*

### **Постановка проблеми.**

Біологічні лікарські засоби охоплюють широкий спектр лікарських засобів, отриманих із живих організмів, біотехнологічними методами. Антибіотик азитроміцин – це представник лікарських засобів біологічного/біотехнологічного походження, який відноситься до групи

макролідів. Азитроміцин використовують в медичній практиці для лікування бактеріальних інфекцій, разом з іншими ліками – при лікуванні малярії [1-3]. Азитроміцин є активною діючою речовиною у складі лікарських засобів. Молекулу азитроміцину отримують шляхом хімічної модифікації лактонового кільця молекули еритроміцину А [4-7]. Супровідні речовини у складі субстанції азитроміцину у формі моногідрату і дигідрату за Державною Фармакопеею України (ДФУ) та Європейською Фармакопеею (Eur.Ph.) визначають методом рідинної хроматографії (РХ) [8]. Під час синтезу субстанцій утворюються побічні продукти реакції, супровідні домішки та споріднені речовини, а також продукти молекулярної деградації, присутність більшості яких не регламентовано Фармакопеями. Ці новоутворені речовини можуть негативно впливають на якість субстанцій та, відповідно, лікарських засобів. Під час проведення хроматографічних досліджень субстанції азитроміцину та її фармацевтичних композицій важливими є коректно підібрані хроматографічні умови, оскільки застосування агресивних реагентів під час приготування розчинів або порушення температурного режиму, присутність неприпустимих домішок у складі хімічних реагентів можуть призводити до деструкції та хімічної деградації як субстанції, так й, фармацевтичної композиції. Фармакопейним методом аналізу супровідних речовин у складі субстанції азитроміцину є метод рідинної хроматографії, однак важливим є впровадження у фармацевтичний аналіз лікарських речовин більш ефективних та високоселективних методів, наприклад, метод вискоефективної рідинної хроматографії. Дослідження альтернативних умов хроматографування субстанції азіридину методом ВЕРХ могли б продемонструвати вищу ідентифікаційну здатність цього методу під час визначення домішок та у доступній сучасній літературі не описані. Цінність використання ВЕРХ як високоселективного інструментального методу у дослідженні чистоти і цілісності субстанції є високою, оскільки метод дозволяє підвищити ефективність та результативність їх аналізу [9, 10].

#### **Аналіз останніх досліджень та публікацій.**

Азитроміцин – це макролід, який призначається для лікування бактеріальних інфекцій: пневмонія та інфекції, що передаються статевим шляхом [11-13]. Азитроміцин – це похідна еритроміцину зі значно підвищеною активністю проти грамнегативних бактерій. Азитроміцин ефективний проти багатьох «атипових» бактерій: хламідії (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*), легіонели (*Legionella pneumophila*), мікоплазми (*Mycoplasma pneumoniae*) тощо [14-16]. Азитроміцин швидко проникає з кровотоку в тканини та легко перетинає клітинні мембрани. Це робить його ефективним проти внутрішньоклітинних патогенів. У небактеріальних організмів (апікомплексних паразитів) азитроміцин пригнічує 50S рибосому в апікопласті паразита, яка виконує критично важливі метаболічні функції [17-19]. Азитроміцин вважається безпечним антимікробним засобом. Азитроміцин рідко пов'язаний з гепатотоксичністю, яка проявляється як пошкодження гепатоцитів. Як і інші макроліди, азитроміцин викликає побічні ефекти з боку

шлунково-кишкового тракту. Рідко трапляються реакції гіперчутливості до азитроміцину, що загрожують життю (анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона).

За Eur.Ph. супровідні речовини визначають методом рідинної хроматографії (PX) (2.2.29) [8]. Суміш розчинників готують із розчину амонію дигідрофосфату *P* (концентрація 1,73 г/л) з рН 10.0. До 350 мл цього розчину додають 300 мл ацетонітрилу *P* та 350 мл метанолу *P*. Випробовуваний розчин готують із 0,200 г субстанції в суміші розчинників, доводять об'єм сумішню розчинників до 25,0 мл.

Розчин порівняння (а) готують наступним чином: 1,0 мл випробовуваного розчину доводять до 100,0 мл сумішню розчинників. Розчин порівняння (b): розчиняють вміст флакона з азитроміцином для визначення придатності системи CRS (містить домішки F, H та J) у 1,0 мл суміші розчинників, обробляють ультразвуком 5 хвилин. Розчин порівняння (c): розчиняють 8,0 мг азитроміцину для ідентифікації піків CRS (містить домішки A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O та P) у 1,0 мл суміші розчинників.

Рухомі фази: – рухома фаза A: 1,80 г/л розчин безводного динатрію гідрофосфату *P* (рН 8.9), значення рН досягають додаванням розчину розведеної фосфорної кислоти *P* або розведеним розчином натрію гідроксиду *P*; – рухома фаза B: метанол *P2* – ацетонітрил *P1* (25:75 V/V).

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв. Інжекція: 50 мкл. Детектування: методом УФ-спектрофотометрії при 210 нм.

Ідентифікацію домішок виконують за отриманою хроматограмою для ідентифікації піків CRS, розчину порівняння (c): ідентифікують специфіковані домішки A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P. Використовують хроматограму для перевірки придатності системи та хроматограму розчином порівняння (b), для ідентифікації піку домішки H.

Кількісне визначення виконується методом рідинної хроматографії (2.2.29). Розчин A: перемішують 60 об'ємів ацетонітрилу *P* та 40 об'ємів розчину 6,7 г/л дикалій гідрофосфату *P* (рН 8.0). Випробовуваний розчин: розчиняють 53,0 мг субстанції у 2 мл ацетонітрилу *P*, доводять об'єм розчином A до 100,0 мл. Розчин порівняння (a): розчиняють 53,0 мг азитроміцину CRS у 2 мл ацетонітрилу *P*, доводять об'єм розчином A до 100,0 мл. Розчин порівняння (b): розчиняють 5 мг субстанції та 5 мг азитроміцину CRS домішки A у 0,5 мл ацетонітрилу *P*, доводять об'єм розчином A до 10 мл.

Рухома фаза готується із 60 об'ємів ацетонітрилу *P1* та 40 об'ємів розчину 6,7 г/л дикалій гідрофосфату *P* (рН 11.0). Швидкість потоку: 1,0 мл/хв. Детектування методом УФ-спектрофотометрії при 210 нм. Інжекція: 10 мкл.

Придатність системи виконується з розчином порівняння (b): не менше 3,0 між піками домішки A та азитроміцину.

#### **Постановка завдання.**

Метою роботи є дослідження альтернативних умов хроматографування методом ВЕРХ субстанції азитроміцину, які могли б продемонструвати вищу ідентифікаційну здатність під час визначення домішок у її складі; модифікувати

методики дослідження для створення оптимальних умов захисту від деградації структури випробовуваної субстанції – активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів.

### **Матеріали і методика.**

Для проведення інструментальних досліджень використовували хроматограф Agilent 1260 з УФ детектором з хроматографічною колонкою ZORBAX Eclipse Plus C18, 150x4,6x5 та температурою колонки – 50°C.

Умови хроматографування:

- потік – 1,0 мл/хв; об'єм інжекції – 10 мкл;
- детектування – УФ-спектрофотометричне при 215 нм;
- рухома фаза А – ацетонітрил *P*;
- рухома фаза В – готували розчиненням 3,4 г дикалію гідрофосфату в 650 мл води, доводили рН до  $6,5 \pm 0,05$  за допомогою 10% розчину фосфорної кислоти;
- час хроматографування – 6 хв; розчинник – вода *P*.

Використовували розчин субстанції з кінцевою концентрацією азитроміцину 0,53 мг/мл в рухомій фазі (розчинення 53,0 мг субстанції у 2 мл ацетонітрилу та доведення до об'єму 100 мл рухомою фазою).

У якості стандарту використовували фармакопейний стандартний зразок ДФУ азитроміцину (концентрація 0,53 мг/мл в рухомій фазі). Розчиняли 53,0 мг стандарту у 2 мл ацетонітрилу та доводили до об'єму до 100 мл рухомою фазою). Для проведення досліджень методом ВЕРХ використовували реактиви: дикалію гідрофосфат (чистоти для ВЕРХ), ацетонітрил (чистоти для ВЕРХ), ортофосфорна кислота (чистоти для ВЕРХ).

Придатність хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

- ефективність хроматографічної колонки для азитроміцину повинна бути не менше 2000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії основного піку речовини (тейлінг) не має бути більшим 2,0;
- відносне стандартне відхилення площі піка азитроміцину після 5 послідовних введень стандартного розчину має становити не більше 2,0%.

При проведенні комп'ютерного аналізу використовували програму OpenLab CDS.

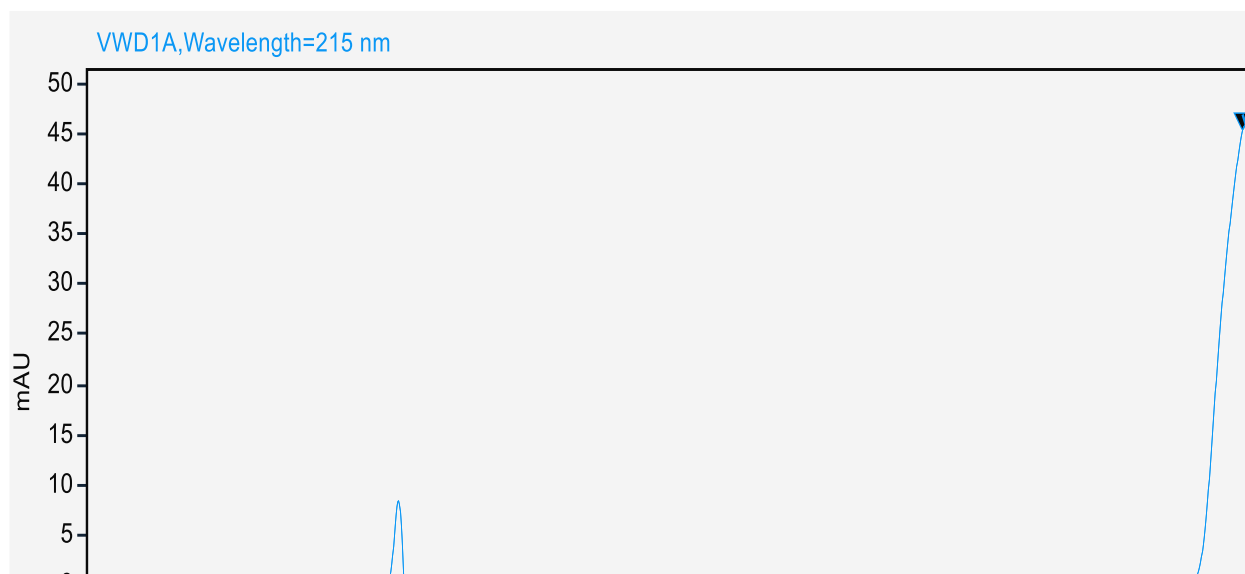
### **Результати досліджень.**

Нами проведено хроматографічний аналіз випробовуваної субстанції азитроміцину сучасним інструментальним методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з метою визначення чистоти субстанції та кількісного визначення. За результатами дослідження отримано наступні результати (табл.1; рис. 1, 2):

**Табл. 1. Результати хроматографування стандартного зразку азитроміцину ДФУ та випробовуваного зразку субстанції азитроміцину**

| Парамет          | Стандарт                                  |                                                     |                                 |                                      |
|------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|                  | <i>RT</i>                                 | <i>Area</i>                                         | <i>T (≤2.0)</i>                 | <i>N</i>                             |
|                  | 4,487<br>4,484<br>4,485<br>4,486<br>4,490 | 429,561<br>428,127<br>427,685<br>428,572<br>428,829 | 0,8<br>0,8<br>0,8<br>0,8<br>0,8 | 4631<br>4641<br>4619<br>4642<br>4660 |
| Середнє значення | 4,486                                     | 428,555                                             | 0,8                             | 4639                                 |
| SD               | 0                                         | 1                                                   |                                 |                                      |
| RSD              | 0,05%                                     | 0,17%                                               |                                 |                                      |

| Парамет          | Зразок субстанції азитроміцину |                               |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|                  | <i>RT</i>                      | <i>Area</i>                   |
|                  | 4,493<br>4,497<br>4,504        | 413,176<br>413,605<br>414,450 |
| Середнє значення | 4,498                          | 413,744                       |



**Рис. 1. Хроматограма стандартного зразку азитроміцину ДФУ: *Rt* (азитроміцин) 4.487 хв.**

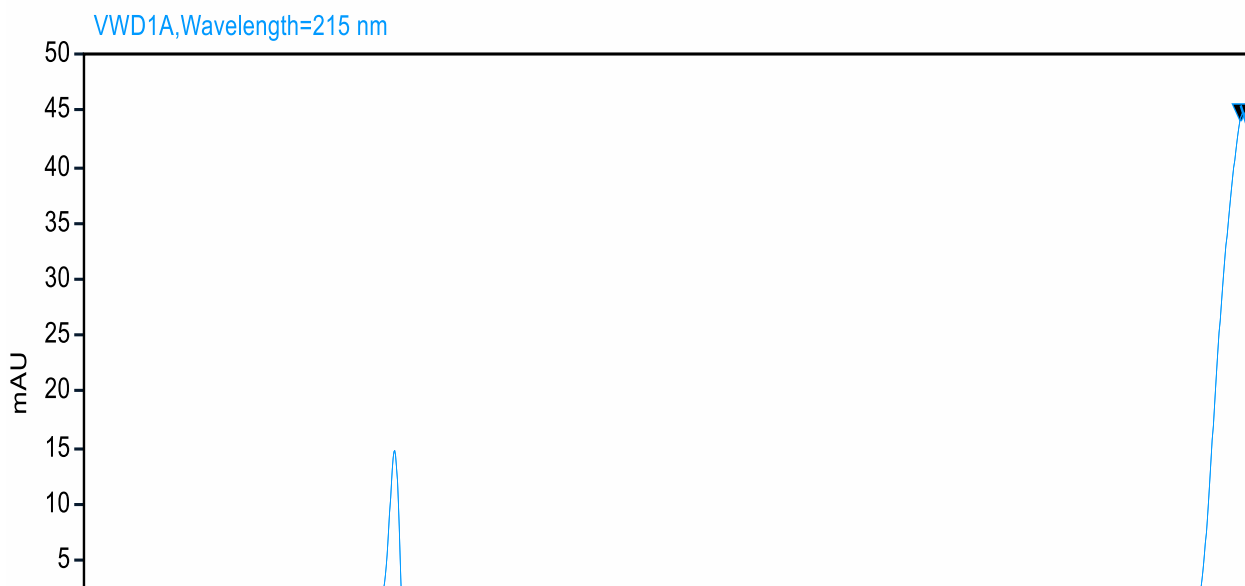


Рис. 2. Хроматограма випробовуваного зразку азитроміцину:  $R_t$  (азитроміцин) 4.493 хв.

Кількісне визначення вмісту азитроміцину в випробовуваній субстанції розраховували за формулою:

$$C_{az}(\%) = \frac{A_{test} \times m_{st} \times V_{test}}{A_{st} \times m_{test} \times V_{st}} \times R(\%)$$

, де:

- $A_{test}$  – площа піку азитроміцину на хроматограмі випробовуваного розчину;
- $A_{st}$  – площа піку азитроміцину на хроматограмі стандартного розчину розчину;
- $m_{st}$  – маса наважки стандартного зразку азитроміцину, в мг (53 мг);
- $m_{test}$  – маса наважки тестового зразку азитроміцину, в мг (53 мг);
- $V_{test}$  – об'єм проби тестового зразку азитроміцину, в мл (100 мл);
- $V_{st}$  – об'єм проби стандартного зразку азитроміцину, в мл (100 мл);
- $R(\%)$  – вміст основної речовини в стандартному зразку азитроміцину;
- Вміст %: 99,6%.

#### Висновки і перспективи подальших досліджень.

1. Модифіковано умови хроматографування методом ВЕРХ субстанції азитроміцину та методики дослідження на основі валідованих фармакопейних методик, а саме: модифіковано рухомі фази: рухома фаза А – ацетонітрил  $P$ , рухома фаза В – готували розчиненням 3,4 г дикалію гідрофосфату в 650 мл води, доводили рН до  $6,5 \pm 0,05$  за допомогою 10% розчину фосфорної кислоти; у якості розчинника використовували воду  $P$  (замість суміші розчинників із розчину амонію дигідрофосфату  $P$  (концентрація 1,73 г/л) з рН 10.0, 300 мл ацетонітрилу  $P$  та 350 мл метанолу  $P$ ); детектування виконували методом УФ-спектрофотометрії при 215 нм (замість 210 нм).

2. Розроблено умови перевірки придатності хроматографічної системи.

3. Виявлено, що випробовувана субстанція азитроміцину не містить специфікованих та неспецифікованих домішок, а вміст субстанції відповідає вимогам Фармакопеї.

4. Метод ВЕРХ адаптовано для аналізу випробовуваної субстанції азитроміцину і може розглядати як альтернативний фармакопейному методу дослідження РХ.

### Список використаних джерел

1. Workowski, K.A., Bachmann, L.H., Chan, P.A., Johnston, C.M., Muzny, C.A., Park, I., Reno, H., Zenilman, J.M., Bolan, G.A. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.*, 70(4), 1-187.

2. Thomas, D., McDonald, V.M., Stevens, S., Baraket, M., Hodge, S., James, A., Jenkins, C., Peters, M., Reynolds, P.N., Upham, J.W., Yang, I.A., Gibson, P.G. (2024). Effect of Azithromycin on Asthma Remission in Adults With Persistent Uncontrolled Asthma: A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Anonymized, Placebo-Controlled Trial. *Chest*, 166(2), 262-270.

3. Ukkonen, R.M., Renko, M., Kuitunen, I. (2024). Azithromycin for acute bronchiolitis and wheezing episodes in children - a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Res.*, 95(6), 1441-1447.

4. Southern, K.W., Solis-Moya, A., Kurz, D., Smith, S. (2024). Macrolide antibiotics (including azithromycin) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2(2), CD002203.

5. Corrigendum to: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. (2021). *Clin Infect Dis.*, 73(1), 172-173.

6. Krause, P.J., Auwaerter, P.G., Bannuru, R.R., Branda, J.A., Falck-Ytter, Y.T., Lantos, P.M., Laverigne, V., Meissner, H.C., Osani, M.C., Rips, J.G., Sood, S.K., Vannier, E., Vaysbrot, E.E., Wormser, G.P. (2021). Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. *Clin Infect Dis.*, 72(2), e49-e64.

7. Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Tissot Dupont, H., Honoré S, Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.M., Brouqui, P., Raoult, D. (2020). RETRACTED: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 56(1), 105949.

8. *European Pharmacopoeia*. (2022). (11-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM. Vol. II. P. 2025–2026.

9. Ніженковська І., Вельчинська О., Горчакова Н., Нароха В. (2025). Моделювання/прогнозування фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики похідної DL-триптофану in silico. Фітотерапія. Часопис, 3, 13–21, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-13>.

10. Вельчинська О., Ніженковська І., Мелешко Р. (2024). Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу.

Фітотерапія. Часопис, 3, 168–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>.

11. Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., Hocquart, M., Eldin, C., Finance, J., Vieira, V.E., Tissot-Dupont, H.T., Honoré, S., Stein, A., Million, M., Colson, P., La Scola, B., Veit, V., Jacquier, A., Deharo, J.C., Drancourt, M., Fournier, P.E., Rolain, J.M., Brouqui, P., Raoult, D. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med. Infect. Dis.*, 34, 101663.

12. Arabi, Y.M., Deeb, A.M., Al-Hameed, F., Mandourah, Y., Almekhlafi, G.A., Sindi, A.A., Al-Omari, A., Shalhoub, S., Mady, A., Alraddadi, B., Almotairi, A., Al Khatib, K., Abdulmomen, A., Qushmaq, I., Solaiman, O., Al-Aithan, A.M., Al-Raddadi, R., Ragab, A., Al Harthy, A., Kharaba, A., Jose, J., Dabbagh, T., Fowler, R.A., Balkhy, H.H., Merson, L., Hayden, F.G. (2019). Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis.*, 81, 184-190.

13. Echeverría-Esnal, D., Martin-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M.E., De-Antonio Cuscó, M., Ferrández, O., Horcajada, J.P., Graum S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev. Anti-Infect Ther.*, 19(2), 147-163.

14. Tarique, A.A., Tuladhar, N., Kelk, D., Begum, N., Lucas, R.M., Luo, L., Stow, J.L., Wainwright, C.E., Bell, S.C., Sly, P.D., Fantino, E. (2024). Azithromycin Augments Bacterial Uptake and Anti-Inflammatory Macrophage Polarization in Cystic Fibrosis. *Cells*, 13(2).

15. Heidary, M., Ebrahimi Samangani, A., Kargari, A., Kiani Nejad, A., Yashmi, I., Motahar, M., Taki, E., Khoshnood, S. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J. Clin. Lab. Anal.*, 36(6), e24427.

16. Vaughn, V.M., Dickson, R.P., Horowitz, J.K., Flanders, S.A. (2024). Community-Acquired Pneumonia: A Review. *JAMA*, 332(15), 1282-1295.

17. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin. (2020). *Obstet Gynecol.*, 135(3), e80-e97.

18. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development; Bethesda (MD). (2024). Azithromycin.

19. Zaroff, J.G., Cheetham, T.C., Palmetto, N., Almers, L., Quesenberry, C., Schneider, J., Gatto, N., Corley, D.A. (2020). Association of Azithromycin Use with Cardiovascular Mortality. *JAMA Netw. Open*, 3(6), e208199.

## **Dynnyk A. MODERN APPROACHES IN THE ANALYSIS OF MEDICINAL PRODUCTS OF BIOLOGICAL/BIOTECHNOLOGICAL ORIGIN**

*A modern high-performance liquid chromatography (HPLC) method was introduced into the analysis of the azithromycin substance to determine its purity and quantification. Chromatography conditions and research methods were modified based on validated pharmacopoeial methods. It was found that the test substance does not contain accompanying*

substances, and the HPLC method is suitable as an alternative method and adapted for the study of the substance azithromycin.

**Key words:** azithromycin, medicinal products of biological/biotechnological origin, high-performance liquid chromatography.

**УДК: 636. 4.**

## **ОСОБЛИВОСТІ РОСТУ І РОЗВИТКУ МОЛОДНЯКУ СВИНЕЙ ВЕЛИКОЇ БІЛОЇ ПОРОДИ**

**В. Ємельянов**, здобувач вищої освіти (магістр)

Науковий керівник – докт. с.-г. наук, професор, **Луговий С. І.**

**Миколаївський національний аграрний університет**

*У статті представлено результати досліджень м'ясних якостей свиней, які використовуються в умовах промислового свинарства господарств південного регіону України. Метою було проведено науково-господарські дослід з відгодівлі молодняку свиней великої білої породи, після чого здійснювали оцінку змін основних показників продуктивності молодняку свиней. Інтенсивність росту поросят визначали на підставі результатів контрольних зважувань, а також шляхом розрахунку середньодобових приростів на початку та в кінці експерименту.*

**Ключові слова:** технологія, велика біла порода, показник інтенсивності росту, відгодівельні якості.

### **Постановка проблеми.**

Свинарство як одна з провідних галузей тваринництва в умовах ринкової економіки останніми роками зазнало значних труднощів. Дестабілізація галузі та зниження її конкурентоспроможності призвели до погіршення основних якісних і кількісних показників розвитку. Значне скорочення обсягів виробництва разом зі зростанням вартості кормів зумовили збитковість більшості свинарських господарств [1]. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває проблема підвищення конкурентоспроможності та рентабельності виробництва свинини, що насамперед досягається шляхом забезпечення тварин повноцінними кормами та належного виконання комплексу ветеринарно-профілактичних заходів [5].

Рівень продуктивності свиней значною мірою визначається застосовуваними технологіями годівлі та утримання. За дотримання науково обґрунтованих норм годівлі від однієї свиноматки можна отримувати від 18 до 30 поросят на рік. За умови вирощування приплоду в живій масі щорічно можливо одержувати до 20 ц і більше продукції, а при інтенсивній відгодівлі від 1,8 до 3,0 т свинини за мінімальних витрат праці та кормів [4].