



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **46148** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/498

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) АНТИМАСТИТНИЙ ПРЕПАРАТ

1

2

(21) u200906253

(22) 16.06.2009

(24) 10.12.2009

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) ЗАСЕКІН ДМИТРО АДАМОВИЧ, СОЛОМОН
В'ЯЧЕСЛАВ ВІТАЛІЙОВИЧ, ЛОПАТЬКО КОСТЯН-
ТИН ГЕОРГІЙОВИЧ, АФТАНДІЛЯНЦЬ ЄВГЕН ГРИ-
ГОРОВИЧ, ВОЗНЮК ВІТАЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, НІ-
КІТЕНКО ЮРІЙ СЕРГІЙОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ

(57) Антимаститний препарат, що включає водний розчин речовин, який **відрізняється** тим, що препарат містить наночастинки срібла розміром від 250 нм до 1000 нм, в кількості від 0,01 до 0,05 мас. % та гель за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004.

Корисна модель відноситься до ветеринарної медицини і може бути використана для лікування маститів.

Мастити є найбільш розповсюдженими та значимими захворюваннями у молочних корів. Висока захворюваність маститами впливає на продуктивність тварин, якість одержаного молока і молочних продуктів, збереженість молодняку. Мастити є причиною значних економічних збитків тваринницьких господарств. Дане захворювання має гострий початок, а наслідком його неефективного чи несвоєчасного лікування може бути вибраківка тварин. Наслідком даного патологічного процесу є насамперед зниження продуктивності тварини, що залежить від кількості уражених ділянок вимені. Від 20% до 50% від загального числа вибраківаних корів становлять ті, що перехворіли на мастит або перестали продукувати молоко внаслідок атрофії молочної залози. Лікування корів, хворих на мастит, є складним та трудомістким.

Проблема пошуку ефективних лікарських засобів і розробка нових методів терапії маститів є своєчасною та актуальною. Оскільки в патогенезі маститів лежить інфекційний процес то для лікування приходиться застосовувати антибіотики та хіміотерапевтичні засоби. Ці засоби мають окрім лікувальної ще й побічну дію на організм тварин та впливають на якість товарної продукції.

Відомо про препарати, які діють протимікробно на грам позитивні та деякі грам негативні мікроорганізми (стафілококи, диплококи, збудники газової гангрені, бацили сибірки, спірохети, стрептококи) [1. Ветеринарные препараты // Справочник под ред. А.Д. Третьякова. - М.: Агропромиздат, 1985. - С. 195. 2. Продукція Харківської державної біофа-

брики. Проспекти-реклами на Мастисан-А, Мастисан-А форте, Мастидид, Мастисан-Б, Мастифлок. - 2005].

З метою лікування маститів застосовують наступні ліки:

- мастисан-А (склад: натрієва або калієва сіль бензилпеніциліну, стрептоміцину сульфат, норсульфазол) застосовують у вигляді шприц-туб по 15 мл внутрішньо-цистернально при різних формах маститів, один раз на добу в дозі 5 мл з інтервалом 24 год через дієвий канал хворої для вимені до повного зникнення симптомів маститу;

- мастисан-А форте (склад: пеніцилін, стрептоміцину сульфат, норсульфазол, преднізолон) застосовують у вигляді шприц-туб по 15 мл внутрішньо-цистернально при різних формах маститів, один раз на добу в дозі 15 мл з інтервалом 24 год через дієвий канал хворого вим'я до повного зникнення симптомів маститу;

- мастидид (склад: натрієва або калієва сіль бензилпеніциліну, стрептоміцину сульфат, норсульфазол, сульфадимезин) застосовують у вигляді флаконів по 20мл і 50мл; вводять внутрішньо-цистернально через дієвий канал хворого вим'я одну дозу (10мл) двічі на добу з інтервалом 12-24 год. Курс лікування - 2-4 доби;

- мастисан-Б (склад: неоміцину сульфат, стрептоміцину сульфат, норсульфазол, метилурацил) застосовують у вигляді флаконів по 20 мл і 50 мл внутрішньо-цистернально в період лактації 1-2 дози двічі на добу з інтервалом 12 год; у сухостійний період - одну дозу раз на добу з інтервалом 24 год через дієвий канал хворої для вимені до повного зникнення симптомів маститу;

(13) **U**(11) **46148**(19) **UA**

- мастифлок (склад: офлоксацин, поліетилен оксид) застосовують у шприц-тубах по 15мл; вводять внутрішньо цистернально при маститах через дійковий канал хворого вим'я кожні 12 год до повного одужання.

Перечисленні лікарські засоби містять активні антибіотики природного походження у поєднанні з хіміотерапевтичними засобами (сульфанілами), кортикостероїдами (преднізолон) та стимуляторами метаболічних процесів (метилурацил). Часто застосування даних препаратів призводить до утворення резистентних штамів, що потребує постійної розробки нових лікарських засобів з широким спектром дії.

У ветеринарній медицині відомі препарати на масляній або поліетиленгліколевій основах для лікування маститів, у якості активних інгредієнтів яких є:

- солі пеніциліну (калію або натрію), стрептомицину сульфат, норсульфазол, сульфадиметоксин, емульгатор, масло вазелінове [3. Ветеринарные препараты // Справочник под ред. А.Д. Третьякова. - М.: Агропромиздат, 1985. - С. 194];
- декаметоксин в кількості від 0,4 до 0,6 г і вазелінове масло в кількості до 100 мл [4. Патент (UA) №23692];
- фуракрилин в кількості від 0,4 до 0,6 мас. %; диоксидин в кількості від 0,8 до 1,2 мас. %; віск бджолиний в кількості від 4 до 0,6 мас. %; масло соняшникове - решта [5. Патент (RU) №2 272 627];
- флуренізид натрію в кількості від 1 до 5 мас. ч.; димексид в кількості від 10 до 50 мас. ч.; поліетиленгліколь - 400 в кількості від 89 до 45 мас. ч. [6. Патент (UA) № 80660].

Широке застосування названих інгредієнтів та формування резистентних штамів мікроорганізмів у нас час знизила їх терапевтичну (діоксидин, фуракрилін та ін.). Навіть при наявності чутливості мікроорганізмів лікувальний процес потребує багатократного введення препарату в цистерну вимені (4 і більше разів), що збільшує витрати праці ветеринарних фахівців, негативно впливає на стан слизової оболонки соскового каналу і цистерни молочної залози, має значну вартість.

Найбільш близьким до препарату, що заявляється, є препарат на водній основі для профілактики і лікування маститу корів який містить (г/%):

- 1,4-ди-N-окись 2,3-бис-(оксиметил) хиноксалин в кількості від 1,0 до 1,2;
- пропандиол 1,2 в кількості від 20 до 25;
- диметил сульфоксид в кількості від 10 до 10,5;
- трекрезан (крезацин) в кількості від 3,0 до 3,18;

дистильована вода - решта.

За прототип обрано патент РФ № 2287329 С1. Препарат для лікування після народження гнійно-катарального ендометрита, серозного, серозно-катарального та субклінічного маститу у корів. МПК⁶ А61К 31/498; А61К 31/192; А61К 31/10; А61К 31/045; А61П 15/00; А61П 15/14; А61П 29/00; Опубл. 20.11.2006. Бюл. № 32). Лікування маститу корів згідно способу-прототипу полягає в тому, що в уражену частку вимені його вводять в дозі 10 мл один раз в день протягом 3-5 днів.

До недоліків даного препарату (прототипу) відноситься є короткий термін дії, нестабільність лікарської форми, яка не виключає проведення додаткових маніпуляцій перед введенням (нагрівання у водній лазні до розчинення осаду, який випадає при зберіганні препарату нижче 15°C), значні матеріальні і трудові витрати, зайва травматизація тварин. Також встановлено можливість формування резистентності у збудників маститу, особливо штамів стафілококів, ішерихій, протею, синьогнійної палички, мікоплазм.

Корисною моделлю ставиться завдання підвищення ефективності лікування за рахунок зменшення строків лікування і зниження рецидивів захворювань шляхом підбору оптимального співвідношення антибактеріальних засобів, які впливають на запальні процеси за рахунок хімічного та фізичного впливу на збудників.

Поставлене завдання досягається тим, що антимаститний препарат складається з колоїдного розчину наночасток срібла розміром від 250 нм до 1000 нм, в кількості від 0,01 до 0,05 мас. % у гелі на водній основі за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004. Цілюща дія срібла відома з другої половини XIX століття після відкриття в 70-х роках німецьким гінекологом Карлом Креде могутнього антигонорейного ефекту у 1% розчину азотнокислого срібла. Л.А. Кульським, а пізніше і роботами інших дослідників встановлено, що бактерицидний ефект срібла в 1750 разів сильніше за карболову кислоту і в 3,5 разу сильніше за сулему і хлорне вапно.

З відкриттям антибіотиків і сульфаніламідів інтерес до препаратів срібла дещо знизився. Але останнім часом протимікробні властивості срібла знову почали привертати до себе увагу. Це пов'язано із зростанням алергічних ускладнень антибактеріальної терапії, токсичною дією антибіотиків на внутрішні органи і придушенням імунітету, виникненням грибкової поразки дихальних шляхів і дисбактеріозу після тривалої антибактеріальної терапії, а також появою стійких штамів збудників до використовуваних антибіотиків.

Дослідження В.С. Бризгунова із співавторами показали, що срібло має більш виражений антимікробний ефект та спектр дії на мікроорганізми, ніж більшість антибіотиків та до нього не формується резистентність. На золотистий стафілокок, вульгарний протей, синегнійну і кишкову паличку срібло у залежності від концентрації діє як бактерицидно так і бактериостатично. Найбільші переваги срібла відчутні при лікуванні захворювань, викликаних золотистим стафілококом.

Відомо застосування срібла як бактерицидного засобу при утворенні речовин на водній основі для дезінфекції приміщень, води та навколишнього середовища (патенти RU № 2209773; 2215011; 215971; заявка RU №2000109343; патент Австрії № 389802).

Недоліком відомих рішень є те, що срібло присутнє у речовинах у вигляді токсичної іонної форми, органічних або неорганічних сполук, які створюють стійкі комплексні катіони або аніони срібла і для дії яких потрібен час для їх розчинення.. У патентах №№ 2209773, 215971, 389802 та заяві RU

№2000109343 у якості стабілізатора використовують кислоти, що призводить до підвищення корозійної активності препарату. Також недоліками наведених рішень є низька фунгіцидно і спороцидна активність.

В останній час використовують бактерицидні матеріали, в яких основні бактерицидні властивості формують ультрадисперсні частки металів, які проявляють біологічну (антимікробну) активність (патенти України №№ 24418, 26599, 27080, 26607; патенти RU №№ 2259871, 2186810).

Недоліком вищенаведених рішень є те, що відомі речовини мають невизначені (патенти №№ 2186810, 26607) або невеликі розміри наночастинок металів (патенти №№ 2259871, 24418, 26599, 27080) і тому можуть надавати ефективну, але недовготривалу бактерицидну дію.

Відомо, що ефективність впливу наночастинок металів істотно залежить від їх розмірів, оскільки при зменшенні розмірів наночастинок збільшується поверхнева енергія, що зумовлює інтенсифікацію процесу взаємодії наночастинок з навколишнім середовищем (Русанов А. И. Коллоидно-химические аспекты нанонауки /Материалы первой междунар. науч. конф. «Наноструктурные материалы». - Минск: Белорус, наука. 2008. - 11 с). Це призводить до того, що наночастки металів невеликих розмірів при контакті з мікроорганізмами інтенсивно взаємодіють з ними і роблять ефективний, але нетривалий вплив, оскільки швидко вичерпують свій бактерицидний потенціал завдяки малим розмірам активних частинок.

Власними дослідженнями встановлено, що оптимальні розміри наночастинок срібла від 250 нм до 1000 нм, при яких спостерігається найкраща

антимікробна активність у поєднанні з пролонгованою дією препаративних форм. При розмірі наночастинок срібла менше 250 нм спостерігається їх ефективна, але короткострокова лікувальна дія. При розмірі наночастинок срібла більше 1000 нм зменшується сумарна площа взаємодії наночастинок з середовищем, що сповільнює перехід іонів срібла в середовище і зменшує його бактерицидну активність.

Проте колоїдний розчин який містить частки срібла та води є метастабільною системою, яка прагне до зниження вільної енергії шляхом випадання часток срібла в осад. Тому використання водних розчинів ультрадисперсних часток срібла стає не технологічним оскільки термін придатності такого розчину обмежений часом випадання осаду.

Даний недолік колоїдного розчину наночастинок срібла нами пропонується подолати шляхом стабілізації спеціальним гелем за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004, який використовують як універсальний засіб для догляду за проблемною шкірою і який містить складові у наступному співвідношенні (табл. 1)

Складники гелю відомі і застосовуються в медицині, не токсичні, не викликають алергічних реакцій, швидко виводяться з організму.

Використання геля у якості середовища для наночастинок срібла обумовлено також і тим, що у його складі є компоненти з проміжною, протигрибковою та противірусною активністю та біогенні стимулятори, сприятлива дія котрих необхідна для швидкого загоєння та відновлення функції молочної залози.

Таблиця 1.

Рецептура гелю за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004

Вітамін А та інших ретиноїдів	До 0,03%
Вітамін Є	До 0,01%
Метіонін	До 1%
Лізин	До 1%
Екстракт кори дуба	1-5%
Екстракт кори верби	1-5%
Екстракт трави череди	1-5%
Метилпарабен	0,01%
Пропілпарабен	0,01%
Полігексаметиленгуанідін	1-10%
Бетаїн	1-10%
Регулятор рН, NaCl	До 1 %
ПЕГ 6000	0,1-5%
Суміш іоногенних та неіоногенних ПАВ	6-15%
Вода деіонізована	До 100%

Додання в гель за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004 часток срібла призводить до хелатування його молекулами гелю і утворенню міцел, що складаються з ядер у вигляді частинок срібла і оболонки з певною орієнтацією молекул складників гелю. Таким чином система вода - частинки срібла перетворюються в систему вода - міцели з

складників гелю та часток срібла, яка більш стабільна. При надходженні пропонованого антимаститного препарату в уражену долю молочної залози тварини починається бактерицидна та фунгіцидна дія складників гелю, а після її закінчення починається бактерицидна та фунгіцидна дія часток срібла. Це дає можливість рівномірно розподілити

наночастки срібла у вогнищі заправлення підвищити протимікробні властивості та пролонгувати дію препарату.

Оптимальна концентрація наночастинок срібла, при якій спостерігається ефективна тривала дія при лікуванні маститів, складає від 0,01 до 0,05 мас. %. При концентрації наночастинок срібла менше 0,01 мас.% присутність наночастинок срібла незначно підсилює біоцидну активність препарату. Концентрація наночастинок срібла більше 0,05 мас. % недоцільна, оскільки призводить до нестійкості колоїдного розчину.

Наночастки срібла отримували за допомогою методу об'ємної електроіскрової ерозії та наступним змішуванням з гелем за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004.

Велику рогату худобу діагностовано на основі клінічних ознак хвороби (почервоніння, припухлість, відчуття жару і болю) та бактеріологічного

дослідження. Діагноз мастит поставлений 25 коровам. Композицією препарату яка заявляється було використано для лікування 18 корів, хворих різними формами маститів. Препарат вводили за допомогою шприц-труби в уражену частину вимені в дозі 10 мл один раз в день протягом 3 днів. Після введення проводили легкий масаж вимені.

З метою порівняння ефективності лікування маститу препаратом який заявляється і прототипом (Патент РФ № 2287329) була сформована друга група корів, у кількості 7 голів яких лікували прототипом. Препарат вводили за допомогою молочного катетера в уражену частку вимені в дозі 10 мл один раз в день протягом 5 днів. Після введення проводили легкий масаж вимені.

Після закінчення введення препаратів за тваринами проводили спостереження. Ефективність препаратів визначалася за загальним станом тварини та часом одужання від маститу.

Таблиця 2. Результати лікування маститу

№ варіанту	Склад антимаститного препарату							Разова доза введення, мл	Тривалість лікування, дні	Час одужання тварин, дні		
	наночастки срібла		1,4-ди-N- окись2,3- бис- (оксиметил) хиноксалин; г/%	Пропандиол 1,2; г/%	Диметил- сульфоксид; г/%	трекрезан (крезацин); г/%	Решта			мінімум	максимум	середнє
	вміст, мас. %	розмір, нм										
Відомий препарат – прототип												
1	-	-	1,1	22	10,2	3,1	дистільована вода	10	5	20	35	28
Пропонований препарат												
2	0,010	250	-	-	-	-	гель*	10	3	14	16	15
3	0,030	600	-	-	-	-	гель*	10	3	12	17	14
4	0,050	1000	-	-	-	-	гель*	10	3	10	15	13
5	0,005	150	-	-	-	-	гель*	10	3	17	30	24
6	0,060	1500	-	-	-	-	гель*	10	3	16	22	19

* гель за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004

Варіант 1 - прототип, препарату що заявляється (варіанти 2-4), препарати що за характеристиками за межі які заявляються (варіанти 5, 6).

Склад антимаститного препарату (варіант 1 - прототип), препарату що заявляється (варіанти 2-4), складу що виходять за межі які заявляються (варіанти 5, 6), разова доза введення препарату на 1 корову, тривалість лікування та час одужання тварин наведені в табл. 2.

З наведених в таблиці 2 даних видно, що заявлений препарат є більш ефективним для лікування маститів, ніж прототип, оскільки зменшено

час лікування на 40%, час одужання корів зменшується на 30-57%, що в середньому складає від 46 до 54%.

Істотними відмінностями є:

- присутність, розмір та кількість наночастинок срібла;

- використання у якості основи гелю за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004. Таким чином, використання у складі антимаститного препарату наночастинок срібла з гелем за ТУ У 24.5.-2626912571-001-2004 дозволяє підвищити лікувальну дію препарату і зменшити час лікування та одужання тварин.