



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92593

(13) C2

(51) МПК (2009)  
A61K 31/498  
A61P 13/00  
A61P 33/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ЛІКУВАННЯ МАСТИТУ ЕНРОФЛОКСАЦИНОМ

1

(21) a200706592  
(22) 28.10.2005  
(24) 25.11.2010  
(86) PCT/EP2005/011553, 28.10.2005  
(31) 10 2004 054 873.0  
(32) 12.11.2004  
(33) DE  
(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.  
(72) ПІРРО ФРАНЦ, DE, ФРААТЦ КРИСТІНЕ, DE,  
ФРОЙМАН РОБРЕХТ, DE  
(73) БАЕР ХЕЛСКЕР ЕНІМАЛ ХЕЛС ГМБХ, DE  
(56) Pantala M et al.: "Efficacy and pharmacokinetics  
of enrofloxacin and flunixin meglumine for treatment

2

of cows with experimentally induced Escherichia coli mastitis" Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, vol.25, no. 2, August 2002, pages 251-258.

(57) 1. Спосіб лікування маститів, який відрізняється тим, що ураженій тварині щонайбільше двічі парентерально вводять енрофлораксин в кількості від 2 до 8 мг/кг на день.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що введення енрофлораксину здійснюють раз на день.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що введення енрофлораксину здійснюють послідовно протягом 2 днів.

Винахід стосується спрощеного лікування маститу енрофлораксином або ципрофлораксином, зокрема у корів.

Активну речовину енрофлораксин вже давно в багатьох країнах успішно застосовують для лікування бактеріально обумовлених інфекційних захворювань тварин (Baytril®). Класичні сфери застосування включають, в першу чергу, респіраторні та кишкові захворювання, а також інфекції шкіри, сечовивідних шляхів, молочних залоз або суглобів. При цьому звичайна схема лікування передбачає багаторазове застосування über drei bis fünf Tage vor. Спроби скоротити тривалість лікування при збереженні дозування у мишу призводили до втрати бажаного терапевтичного ефекту.

US 5 756 506 стосується лікування інфекційних захворювань шляхом одноразового введення фторхінолонів, таких як, наприклад, енрофлораксин, однак при цьому використовували значно підвищене дозування.

Несподівано з'ясували, що парентерально застосовуваний енрофлораксин при лікуванні маститів (запалень вимені) проявляє неочікувано високу активність, що дозволяє зменшити кількість введення і таким чином спростити лікування.

Тому винахід стосується застосування енрофлораксину для одержання лікарських засобів для парентерального лікування бактеріально обумов-

лених маститів шляхом щонайбільше дворазового введення.

Крім того винахід стосується способу лікування бактеріально обумовлених маститів, при якому ураженій тварині щонайбільше двічі парентерально вводять енрофлораксин.

Це несподіване відкриття можна підтвердити такими результатами досліджень, не обмежуючи при цьому обсяг охорони даного винаходу:

Із досліджень кінетики сироватки було відомо, що після введення незначна частина енрофлораксину перетворюється на ципрофлораксин. Однак як правило дія енрофлораксину базується на цій молекулі, а не на метаболітах ципрофлораксину. При дослідженні речовин, що проявляють антибактеріальну дію в коров'ячому молоці, після парентерального введення енрофлораксину ми помітили високу антибактеріальну активність (насичення у порівнянні з концентрацією сироватки) при несподівано високому вмісті ципрофлораксину (в розмірі 90 %) та несподівано низькому вмісті енрофлораксину (в розмірі 10 %) в молоці; це є очікуваною зміною співвідношення. При порівнянні активності in vitro виявили, що ципрофлораксин у випадку видів бактерій, які є збудниками маститів, проявляє значно вищу активність, ніж енрофлораксин.

Відповідно до іншої форми виконання винахід стосується також застосування ципрофлораксину

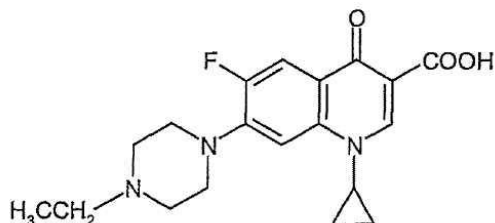
(13) C2

(11) 92593

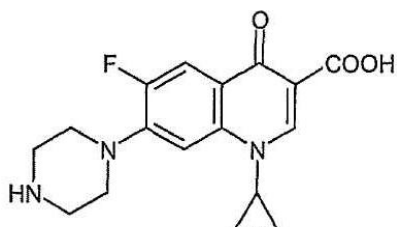
(19) UA

для одержання лікарських засобів для лікування маститу.

Енрофлоксацин представляє собою фторхінолонкарбонову кислоту із систематичною назвою 1-циклопропіл-7-(4-етил-1-піперазиніл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонова кислота:



Ципрофлоксацин має систематичну назву 1-циклопропіл-7-(1-піперазиніл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолонкарбонова кислота:



Активні речовини можуть бути використані у формі їх фармацевтично прийнятних солей, зокрема у формі солей неорганічних кислот, таких як, наприклад, хлорводнева, бромводнева, йодоводнева, сірчана, фосфорна кислота, або органічних кислот, таких як, наприклад, мурашина, оцтова, пропіонова, молочна, малеїнова, фумарола, лимонна, аскорбінова, бурштинова, глутарова, винна кислота, полігідроксикарбонових кислот, таких як, наприклад, глюконова, галактуринова, глюкуронова кислота, амінокислот, таких як, наприклад, глютамінова та аспарагінова кислота, сульфонових кислот, таких як, наприклад, метансульфонова та етансульфонова кислота. Придатними для солеутворення основами є, наприклад, неорганічні основи, такі як NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, аміак, та органічні основи, такі як аміни, наприклад, моно-, ді- та триалкіламіни, заміщені аміни, такі як, наприклад, етаноламін, циклічні аміни, такі як, наприклад, морфолін або піперазин, основні амінокислоти, такі як, наприклад, аргінін, лізин, кодеїн або N-метилглюкамін. Активні речовини та їх одержання описані, наприклад, в US 4 670 444.

Композиції для парентерального введення також є відомими, див., наприклад, US 4 772 605, US 5 998 418, на які в даному тексті існують чіткі посилання.

Для парентерального введення застосовують емульсії, суспензії та зокрема розчини.

Переважаючим розчинником є вода, яку, в разі потреби, можна застосовувати у суміші з іншими розчинниками. До цих інших розчинників належать: спирти, такі як одно-або багатоатомні первинні, вторинні або третинні спирти (наприклад, етанол, бутанол, бензиловий спирт, гліколь, пропіленгліколь, триетиленгліколь, поліетиленгліколь,

гліцерин, пропіленгліколь), а також N-метилпіролідон.

Можливими є також композиції на масляній основі, при цьому йдеться як правило про суспензії. Композиції згідно з винаходом загалом містять активні речовини у концентрації від 0,1 до 30 ваг. %, переважно від 0,5 до 20 ваг. %, особливо переважно від 1 до 10 ваг. %.

Застосування високочистих хінолонкарбонових кислот при одержанні призначених для парентерального введення розчинів описане в документі EP-A-287 926, на який в даному тексті існують чіткі посилання.

Крім того можуть бути застосовані кислотні композиції, при цьому значення pH становлять від 3 до 6,5, особливо переважно від 3 до 5. Як кислоти використовують всі згадані вище у випадку солеутворення кислоти, переважними прикладами є молочна кислота та глюконолактон. Розчини молочнокислих солей хінолонкарбонових кислот, зокрема ципрофлоксацину, придатні для ін'єкцій, описані в EP-A-138 018; інші кислотні інфузійні розчини ципрофлоксацину описані в EP-A-219 784; кислотні інфузійні розчини енрофлоксацину описані в US 5 998 418; на ці 3 документи в даному тексті існують чіткі посилання.

Перевагу надають основним композиціям, що містять надлишкову еквімолярну кількість основ, такі композиції мають значення pH від 8 до 12,5, переважно від 9 до 12, особливо переважно від 9,5 до 11,5. Як основи використовують, наприклад, згадані у зв'язку із солями основи, переважно гідроксиди лужних металів, такі як NaOH та зокрема KOH. Крім того як основу особливо переважно використовують аргінін. Такі композиції детально описані, наприклад, в документі US 4 772 605, на який в даному тексті існують чіткі посилання.

Крім того композиції лікарських речовин можуть містити звичайні допоміжні речовини; ними є нетоксичні фармацевтичні речовини, такі як розріджувачі, згущувачі, промотори ресорбції, інгібітори ресорбції, агенти уповільнення кристалізації, агенти утворення комплексів, світлостабілізатори, антиоксиданти, консерванти. Як приклади слід назвати: згущувачі, такі як метилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, желатин; консерванти, такі як естери п-гідроксибензойної кислоти, феноли, хлорбутанол, бензиловий спирт, етанол, бутанол, 1,3-бутандіол, хлоргексидинові солі, бензойна кислота та солі, сорбінова кислота; антиоксиданти, такі як, аскорбінова кислота, L-цистеїн, тіодипропіонова кислота, тіомолочна кислота, монтіогліцерин, пропілгалат, мета-дисульфід натрію або сульфід натрію; агенти утворення комплексів, такі як натрієві солі етилендіамінтетраоцтова кислота, фосфати, ацетати, цитрати; агенти уповільнення кристалізації, такі як полівінілпіролідон. В разі потреби, можуть бути використані місцеві анестетики, такі як, наприклад, гідрохлорид прокаїну або гідрохлорид лідокаїну. Концентрацію використовуваних, в разі потреби, допоміжних речовин можна варіювати у широких діапазонах, звичайні композиції містять допоміжні речовини в загальній кількості від 0,1 до 30 ваг. %.

Для встановлення ізотонних співвідношень можна додавати, наприклад, хлористий натрій, глюкозу, фруктозу, гліцерин, сорбіт, маніт, сахарозу, ксиліт або суміші цих речовин в придатній кількості.

Як правило згідно з винаходом бактеріально обумовлені, зокрема спричинені коліформними бактеріями мастити можна лікувати в усіх ссавців. Особливо значення при цьому має лікування дійних сільськогосподарських тварин, переважними прикладами цих тварин є: вівці, кози та зокрема корови. У цьому зв'язку збудниками є зокрема: *E. coli*, види *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Shigella*, *Edwardsiella*, *Hafnia*, *Morganella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Staphylococcus aureus*, види *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Mycoplasma* або *Erwinia*, а також спричинені не коліформними бактеріями інфекції молочної залози.

Застосування відбувається парентерально, як правило, у вигляді ін'єкцій, наприклад, внутрішньом'язово, переважно внутрішньовенно або підшкірно.

При лікуванні протягом дня активну речовину вводять у кількості від 1 до 10 мг/кг, переважно від 2 до 8 мг/кг, особливо переважно від 2,5 до 7 мг/кг ваги тіла. Переважно введення здійснюють послідовно протягом 2 днів. Як правило, на 1 день здійснюють лише одне введення.

Крім того вдається ефективно лікувати змішані інфекції та моноінфекції або змішані інфекції, викликані *E.coli* та *Staphylococcus* або *Mycoplasma*.

Приклади

Приклади приготування

Згідно з винаходом можуть бути застосовані композиції відповідно до наведених нижче прикладів. Їх одержання відоме з рівня техніки:

Приклад 1

100 мл містять:

10,0 г	енрофлоксацину,
8,0 г	глюконолактону,
1,40 г	бензилового спирту,
0,1 г	сульфіту натрію,
86,7 г	води (для ін'єкції)
	pH = 3,90

Приклад 2

100 мл містять:

5,0 г	енрофлоксацину,
3,0 г	глюконолактону,
1,00 г	бензилового спирту,
0,1 г	сульфіту натрію,
93,6 г	води (для ін'єкції)
	pH = 4,40

Приклад 3

100 мл містять:

5,0 г	енрофлоксацину,
3,0 г	н-бутанолу,
	КОН до pH = 11
	води (для ін'єкції)

дост.кільк.

Приклад 4

100 мл містять:

10,0 г	енрофлоксацину,
3,0 г	н-бутанолу
	КОН до pH = 11
	води (для ін'єкції)

дост.кільк.

Приклад 5

100 мл містять:

10,0 г
3,0 г
2,0 г
20,0 г
дост.кільк.

Приклад 6

100 мл містять:

200 мг
321,8 мг

900 мг

140 мг

дост.кільк.

Приклад 7

100 мл містять:

200 мг
372,5 мг

900 мг

10,4 мг

дост.кільк.

Приклад 8

100 мл містять:

100 мг
320 мг

625 мг

дост.кільк.

Приклад 9

100 мл містять:

42,4 мг
---------

644 мг

5,06 мг

520 мг

дост.кільк.

Приклад 10

100 мл містять:

254,5 мг
----------

1284 мг

3,3 мг

2500 мг

дост.кільк.

Приклад 11

100 мл містять:

233 мг
--------

277 мг

8,86 мл

5000 мг

дост.кільк.

Біологічний приклад

Клінічне дослідження

В даному клінічному дослідженні порівнюють ефективність енрофлоксацину (Baytril® 10 % роз-

енрофлоксацину,  
н-бутанолу,  
бензилового спирту,  
L-аргініну,  
води (для ін'єкції)

ципрофлоксацину,  
розчину молочної кисло-  
ти,  
NaCl,  
соляної кислоти,  
води (для ін'єкції)

ципрофлоксацину,  
молочної кислоти 10%  
(г/г),  
NaCl,  
соляної кислоти,  
води (для ін'єкції)  
pH = 3,7

ципрофлоксацину  
молочної кислоти  
10% (г/г),  
NaCl,  
води (для ін'єкції)  
pH = 4,4

ципрофлоксацину ка-  
льцієвої солі,  
молочної кислоти 2%  
(г/г),  
соляної кислоти,  
гліцерину,  
води (для ін'єкції)  
pH = 4,3

ципрофлоксацин × 5  
H<sub>2</sub>O,  
молочної кислоти 5%  
(г/г),  
соляної кислоти,  
глюкози,  
води (для ін'єкції)  
pH = 4,2

ципрофлоксацину ка-  
лійової солі,  
молочної кислоти 20  
% (г/г),  
0,1 М розчину соляної  
кислоти,  
глюкози,  
води (для ін'єкції)  
pH = 4,6

чин для ін'єкції, торговий продукт) при лікуванні маститу з ефективністю зазвичай застосовуваного для лікування маститу торгового продукту на основі цефквіному (Cobactan LC®). Енрофлоксацин у дозуванні 5 мг/кг ваги тіла вводили внутрішньовенно 1 раз на день протягом 2 днів. Цефквіном у дозуванні 75 мг вводили у заражений сосок кожні 12 годин після триразового доїння.

Результат:

Група, оброблена енрофлоксацином, після курсу лікування показала загалом кращий результат, ніж група, оброблена порівняльним продуктом.

Лікування енрофлоксацином добре переносили всі корови.

Дослідження показало, що продукт енрофлоксацин при зазначеному застосуванні є придатним для лікування гострого маститу молочних корів, спричиненого коліформними бактеріями. При оцінюванні загальних та локальних симптомів, молочної продуктивності та бактеріологічних результатів енрофлоксацин перевершив порівняльний продукт.