



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92932

(13) C2

(51) МПК-2011.01

A61K 9/20

A61K 31/64

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВЕТЕРИНАРНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЕНДОМЕТРИТІВ

1

2

(21) а200811093

(22) 12.09.2008

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) ТОЦЬКА НАТАЛІЯ ВЛАДИСЛАВІВНА, РУДЕНКО МАКСИМ ВОЛОДИМИРОВИЧ, ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА

(73) ТОЦЬКА НАТАЛІЯ ВЛАДИСЛАВІВНА

(56) UA 56007 A, 15.04.2003

UA 52493 A, 16.12.2002

(57) 1. Ветеринарний засіб для лікування та профілактики ендометритів, виконаний у формі внутрішньоматкових паличок з вмістом активної діючої речовини та допоміжних речовин з піноутворюючими властивостями у вологому середовищі, який **відрізняється** тим, що як діючу речовину містить окситетрацикліну гідрохлорид при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

окситетрацикліну гідрохлорид	18,0-22,0
допоміжні речовини	до 100,0,

причому допоміжні речовини забезпечують піноутворення не менше 30 см<sup>3</sup> на кожен грам засобу при стабільності піни не менше 15 хвилин.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

окситетрацикліну гідрохлорид	20,0
натрію гідрокарбонат (натрію бікарбонат) або натрій вуглекислий кислий, або натрій двовуглекислий	30,0
кислота лимонна харчова або кислота лимонної моногідрат, або кислота лимонна безводна	24,0
крохмаль картопляний або крохмаль кукурудзяний	2,0
натрію сульфат 10-водний (глауберова сіль) або натрій сірчаноокислий	0,5
емульгатор №1 або ланет, або цетилалкоголь	1,0
кальцію стеарат	2,0
поліетиленоксид-400	1,0
тальк	1,0
мікроцелюлоза	16,5
аеросил	2,0.

Винахід відноситься до ветеринарної фармації та медицини, а саме, до засобів для лікування і профілактики післяпологових інфекцій статевих органів, зокрема ендометритів, у великої рогатої худоби, насамперед у корів.

Актуальність пошуку нових ветеринарних засобів, призначених як для лікування, так і профілактики ендометритів у тварин обумовлена необхідністю розширення арсеналу таких засобів внаслідок можливості розвитку з часом резистентності та утворення стійких штамів патогенних мікроорганізмів відносно традиційних існуючих препаратів.

Відомий комбінований препарат аніклекс [1] у формі свічок, призначений для лікування запалень матки (ендометритів, метритів) у корів. Одна свічка препарату містить в якості діючих речовин ампіци-

ліну тригідрату 577,5мг та клоксациліну натрію 545,0мг.

Препарат протипоказаний тваринам, які чутливі до пеніциліну та цефалоспорино, крім того його не рекомендовано вводити разом з хіміотерапевтичними препаратами. До недоліків відомого препарату можна віднести недостатньо високу біодоступність діючих речовин, яку можна підвищити за рахунок використання піноутворюючої лікарської форми препарату, що дозволяє збільшити площу та тривалість контакту діючих речовин з патогенною мікрофлорою.

Відомий засіб захисту тварин для профілактики і лікування післяпологових ендометритів "Антисепт ФД" [2] у формі піноутворюючих маткових паличок наступного складу (мас.%)

фуразолідон	18,0-22,0
діоксидин	0,9-1,2

(13) C2

(11) 92932

(19) UA

кислота лимонна	14,0-20,0
натрію гідрокарбонат	18,0-24,0
цукор молочний	10,0-12,0
целюлоза мікрокристалічна	10,0-14,0
крохмаль картопляний	1,5-4,0
моногліцериди дистильовані	1,0-3,0
емульгатор №1	0,5-0,7
поліетиленоксид-400	2,0-4,0
тальк медичний	2,5-5,0
аеросил	2,5-5,0
кальцію стеарат	0,5-3,0

Наведений препарат поєднує у своєму складі в якості діючих речовин фуразолідон та діоксидин [3]. Фуразолідон є синтетичним протимікробним і протипротозойним засобом, похідним нітрофурану. Активний у відношенні грамнегативних та деяких грампозитивних мікроорганізмів. Іншою діючою речовиною відомого препарату є антибактеріальний засіб діоксидин.

До недоліків даного препарату можна віднести недостатньо широкий спектр протимікробної дії та небажані побічні ефекти діючих речовин: нудота, блювання, анорексія, шкірно-алергічні реакції (фуразолідон), гіперемія шкіри, диспепсія, судомні скорочення м'язів (діоксидин).

Завдання винаходу полягає у створенні нового ветеринарного засобу "Антисепт-ОксиТ" у формі піноутворюючих паличок, який завдяки використанню в якості діючої речовини антибіотика групи тетрациклінів широкого спектру дії та збалансованого складу допоміжних речовин дозволяє одержати ефективний засіб для лікування і профілактики ендометритів у великої рогатої худоби, насамперед, у корів, що викликані збудниками, чутливими до тетрациклінів.

У ветеринарному засобі для лікування та профілактики ендометритів, виконаному у формі внутрішньоматкових паличок з вмістом активної діючої речовини та допоміжних речовин з піноутворюючими властивостями у вологому середовищі, винаходом передбачено, що в якості діючої речовини засіб містить окситетрацикліну гідрохлорид при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

окситетрацикліну гідрохлорид	18,0-22,0
допоміжні речовини	до 100,0,

причому допоміжні речовини забезпечують піноутворення не менше 30см<sup>3</sup> на кожен грам засобу при стабільності піни не менше 15 хвилин.

Згідно з винаходом оптимальний варіант заявленого засобу містить компоненти при наступному співвідношенні (мас.%):

окситетрацикліну гідрохлорид	20,0
натрію гідрокарбонат (натрію бікарбонат) або натрій вуглекислий кислий або натрій двовуглекислий	30,0
кислота лимонна харчова або кислоти лимонної моногідрат або лимонна безводна	24,0
крохмаль картопляний або крохмаль кукурудзяний	2,0
натрію сульфат 10-водний (глауберова сіль) або натрій сірчаноокислий	0,5
емульгатор №1 або ланет або цетилалкоголь	1,0

кальцію стеарат	2,0
поліетиленоксид-400	1,0
тальк	1,0
мікроцелюлоза	16,5
аеросил	2,0.

Як діючу речовину заявлений засіб "Антисепт-ОксиТ" містить окситетрацикліну гідрохлорид - антибіотик із групи тетрациклінів, активний у відношенні більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (Staphylococcus, Streptococcus, Micrococcus, Bacillus, Corynebacterium, Campylobacter), діючий на спірохети, лептоспіри, риккетсії, крупні віруси, найпростіші (Trichomonas vaginalis) [3]. Механізм дії активної речовини полягає у порушенні утворення комплексу між транспортною РНК та рибосомою, що призводить до порушення синтезу білка. Окситетрацикліну гідрохлорид вибраний авторами з великого переліку можливих діючих речовин з огляду на те, що його дія спрямована проти максимальної сукупності патогенних мікроорганізмів, здатних викликати виникнення післіпологових інфекцій у тварин.

Кількісний вміст окситетрацикліну гідрохлориду у складі заявленого засобу був визначений експериментально і дорівнює 18,0-22,0мас.%.

Зменшення його вмісту не забезпечує належного терапевтичного ефекту, збільшення може призвести до прояву небажаних реакцій організму. Оптимальний вміст - 20мас.%.

Якісний та кількісний склад допоміжних речовин визначений експериментальним шляхом, виходячи з наступних вимог:

- наявність піноутворюючих властивостей у вологому середовищі,
- утворення при розпаданні паличок не менше 30см<sup>3</sup> піни на кожен грам засобу при стабільності піни не менше 15хв.,
- утворення стабільної лікарської форми, що відповідає вимогам ветеринарної фармації,
- мінімізація мікробного забруднення лікарської форми.

В якості допоміжних речовин можуть бути використані будь-які сполучення речовин, придатних до використання у ветеринарній медицині, таких, що відповідають зазначеним вище вимогам. Проте оптимальний склад допоміжних речовин бажано вибрати з переліку: натрію гідрокарбонат (натрію бікарбонат) або натрій вуглекислий кислий або натрій двовуглекислий, кислота лимонна харчова ґатунку не нижче першого або кислоти лимонної моногідрат або кислота лимонна безводна, крохмаль картопляний або крохмаль кукурудзяний, натрію сульфат 10-водний (глауберова сіль) або натрій сірчаноокислий, емульгатор №1 або ланет або цетилалкоголь, кальцію стеарат, поліетиленоксид-400, тальк, мікроцеллюлоза, аеросил. Заявлена якісна та кількісна сукупність допоміжних речовин забезпечує утворення достатньої кількості стабільної піни, збільшуючи у багато разів контактну поверхню діючої речовини та ефективно подовжуючи термін її контакту з патогенними мікроорганізмами.

Діюча та допоміжна речовини заявленого засобу є дозволеними у ветеринарній фармації і

відомими, проте їх якісна та кількісна композиція є новою, не відомою з джерел інформації.

Передбачено, що заявлений засіб виконаний у формі внутрішньоматкових піноутворюючих паличок середньою масою 4,75-5,25г циліндричної форми із заокругленими кінцями довжиною 55,0±1,0мм діаметром 9,0±1,0мм. Палички варіюють колір від білого до світло-жовтого та жовтого і мають слабкий запах складових. Винахід здійснюють наступним чином.

Відважені у необхідній кількості компоненти подрібнюють, просіюють. Компоненти змішують, зволожують і піддають вологому гранулюванню. Одержані гранули сушать, просіюють крізь сито, опудрюють і пресують у палички за допомогою таблеткового пресу. Готову продукцію фасують у блістери. Винахід ілюструється прикладами.

#### Приклад 1

Для одержання заявленого засобу у кількості 7тис. паличок масою 5г відважили 7,0кг окситетрацикліну гідрохлориду, 10,5кг натрію гідрокарбонату, 8,4кг кислоти лимонної, 0,7кг крохмалю картопляного, 0,175кг натрію сульфату 10-водного, 0,35кг емульгатора №1, 0,7кг кальцію стеарату, 0,35кг поліетиленоксиду-400, 0,35кг тальку, 5,775кг мікроцелюлози, 0,7кг аеросилу (збільшення ваги компонентів на технологічні втрати не зазначені). Кислоту лимонну, крохмаль картопляний та натрію сульфат 10-водний попередньо висушили при температурі 55°C до залишкової вологості 3%. Кислоту лимонну подрібнили на молотковому млині. Підготовлену суміш натрію гідрокарбонату, кислоти лимонної, крохмалю картопляного, окситетрацикліну гідрохлориду, натрію сульфату, аеросилу та мікроцелюлози змішували 10 хвилин при 60об/хв. Одержану суміш, не припиняючи перемішування, зволожували протягом 30хв. попередньо підготовленим зволожувачем з полі-етиленоксиду-400 та емульгатора №1, розтоплених на водяній бані, до яких додали 6,5л спирту етилового 96%.

Використання останнього у технології приготування заявленого засобу запобігає його мікробному забрудненню. Одержану масу піддали вологій грануляції крізь гранулятор ситовий (5мм), гранули висушили при температурі 50°C протягом 3 годин. Сухий гранулят пропустили крізь гранулятор ситовий (1,5мм). З одержаних гранул, опудрених сумішшю талька з кальцію стеаратом, на таблетковому пресі сформували палички циліндричної форми з заокругленими кінцями довжиною 55,0мм та діаметром 9,0мм. Одержали серію 7000 паличок масою 5,0г засобу "Антисепт-ОксиТ" наступного складу (г на 1 паличку):

окситетрациклшу гідрохлорид	1,0
натрію гідрокарбонат	1,5
кислота лимонна	1,2
крохмаль картопляний	0,1
натрію сульфат 10-водний	0,025
емульгатор №1	0,05
кальцію стеарат	0,1
поліетиленоксид-400	0,05
тальк	0,05
мікроцелюлоза	0,825
аеросил	0,1.

#### Приклад 2

З метою оцінки терапевтичної ефективності заявленого засобу "Антисепт-ОксиТ" його використовували для лікування корів, які хворіли на ендометрит у період клінічних випробувань, проведених у господарстві ОСАО "Агрокомбінат "Слобожанський". Всього було проліковано 63 корови.

Ветеринарний засіб "Антисепт-ОксиТ", виготовлений у квітні 2008 року використовували для лікування ендометритів бактеріальної етіології, та з метою профілактики цих захворювань після важких, ускладнених випадків отелення та гінекологічних втручань. Кількість препарату, кратність та спосіб введення наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Кількість, кратність і спосіб введення засобу "Антисепт-ОксиТ" при проведенні лікувального курсу різних форм ендометриту у корів

Встановлений діагноз	Кількість препарату на одне введення	Кратність введення	Кількість тварин в експерименті	Спосіб введення
Катаральний ендометрит	2 палички	5 днів, 1 раз на добу	20	внутрішньоматково
Серозно-катаральний ендометрит	2 палички	5 днів, 1 раз на добу	19	внутрішньоматково

Після проведення симптоматичного лікування проводили лікування ветеринарним засобом "Антисепт-ОксиТ". Засіб вводили внутрішньоматково коровам через кожні 24 години у кількості 2 палички на одне введення. Лікувальний курс складав 5

днів, ефективність терапевтичної дії оцінювали на 5-ту добу лікування. У процесі лікування було відмічено покращання клінічного стану і зменшення симптомів захворювання. Результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Результати випробувань терапевтичної ефективності засобу "Антисепт-ОксиТ"

Встановлений діагноз	Кількість тварин в експерименті	Кількість тварин, що одужала	Терапевтична ефективність, %
Катаральний ендометрит	20	19	95,0
Серозно-катаральний ендометрит	19	17	89,5

Терапевтична ефективність при лікуванні "Антисептом-ОксиТ" корів, хворих на ендометрит, становила 89,5-95,0%.

Для оцінки терапевтичної дії заявленого засобу з метою профілактики післяпологових ендометритів було підібрано дві групи корів за принципом схожості клінічних проявів після ускладнених випадків при етеленні або відділенні посліду. Дослідній групі корів з метою профілактики ендометритів

після гінекологічних втручань, внутрішньоматково вводили засіб "Антисепт-ОксиТ" дворазово: перший раз у день отелення або відділення посліду, другий раз через 24 години після першого введення в кількості 2-3 палички на одне введення.

У другій контрольній групі засіб не застосовували. Результати спостережень наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Результати випробувань терапевтичної ефективності засобу "Антисепт-ОксиТ" з профілактичною метою запобігання ендометритів

Група	Встановлений діагноз	Кількість тварин в експерименті	Кількість тварин, які не хворіли на ендометрит	Терапевтична ефективність, %
Дослідна	Затримання посліду	11	11	100
	Пологопоміч	13	13	100
Контрольна	Затримання посліду	13	9	
	Пологопоміч	12	9	

У контрольній групі з 13 корів з діагнозом затримання посліду після гінекологічних втручань у корів на 8-10 добу з'явилися клінічні ознаки ендометриту, а в контрольній групі після пологопоміч у 3 з 12 корів встановлено діагноз - післяпологовий ендометрит. Цих корів лікували засобом "Антисепт-ОксиТ" до повного одужання.

Проведені клінічні випробування заявленого засобу "Антисепт-ОксиТ" довели його терапевтичну ефективність при лікуванні ендометритів та доцільність застосування його з профілактичною метою коровам після ускладнених випадків отелення та гінекологічних втручань.

Побічної дії, ускладнень, проявів інтоксикації у тварин в процесі лікування не виявлено.

Таким чином, заявлено новий ветеринарний засіб "Антисепт-ОксиТ" у формі паличок на піноутворюючій основі, який має високу терапевтичну ефективність і може бути рекомендований у практиці ветеринарної медицини для лікування великої рогатої худоби, насамперед, корів, хворих на ендометрит, а також з метою профілактики цього захворювання при важких, ускладнених випадках отелення та гінекологічних втручань.