



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93397 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 9/06

A61K 9/10

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/496

A61P 29/00

A61P 31/00

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

(54) КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИМАСТИТНИЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) а200811096

(22) 12.09.2008

(24) 10.02.2011

(46) 10.02.2011, Бюл.№ 3, 2011 р.

(72) ТОЦЬКА НАТАЛІЯ ВЛАДИСЛАВІВНА, ЯРНИХ
ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА

(73) ТОЦЬКА НАТАЛІЯ ВЛАДИСЛАВІВНА

(56) UA 34981 C2, 16.06.2003

RU 2180839 C1, 27.03.2002

RU 2089183 C1, 10.09.1997

US 2007/0265275 A1, 15.11.2007

Компендиум Лекарственные препараты 2004 / Под
ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - Киев: Мори-
он, 2004. - С. 302, 312.(57) 1. Комбінований протимаститний ветеринар-
ний засіб, виконаний у формі суспензійного гелю,
що містить антибіотик у поєднанні з протимікроб-
ним засобом та допоміжні формоутворюючі речо-
вини, який відрізняється тим, що містить антибіо-тик ряду макролідів еритроміцин-основу та проти-
мікробний засіб групи фторхінолонів ципрофлок-
сацину гідро-хлорид при наступному співвідно-
шенні компонентів (мас. %):

еритроміцин-основа	1,08-1,32
ципрофлоксацину гідрохлорид	1,8-2,2
допоміжні формоутворюючі ре- човини	решта.

2. Ветеринарний засіб за п. 1, який відрізняється
тим, що допоміжні формоутворюючі речовини ви-
брані з поліетиленоксиду-400 та поліетиленокси-
ду-1500.3. Ветеринарний засіб за п. 1, п. 2, який відрізня-
ється тим, що містить компоненти при наступному
співвідношенні (мас. %):

еритроміцин-основа	1,2
ципрофлоксацину гідрохлорид	2,0
поліетиленоксид-1500	20,0
поліетиленоксид-400	76,8.

Винахід відноситься до ветеринарної медици-
ни, а саме, до комбінованих протимаститних вете-
ринарних засобів і призначений для лікування та
профілактики маститів у великої рогатої худоби,
насамперед у корів.Відомий ветеринарний препарат Мастипен 3 у
формі суспензії у шприц-тубах для лікування мас-
титів у корів [1]. До складу комбінованого препара-
ту входить антибіотик пеніцилінового ряду прокаїн
бензилпеніцилін, аміноглікозидний антибіотик ди-
гидрострептоміцину сульфат, стійкий до пеніциліна-
зи нафцилін та бактерицидний протигрибковий
препарат клотримазол. Препарат має широкий
спектр протимікробної та протигрибкової дії.Проте, показання до застосування Мастипену
3 обмежуються періодом сухою у корів.Відомий також комбінований ветеринарний
препарат Мастисан-А [2] для лікування різнихформ маститу великої рогатої худоби у період ла-
ктації. Препарат містить антибіотик пеніцилінового
ряду - бензилпеніциліну натрієву сіль, аміногліко-
зидний антибіотик стрептоміцину сульфат та ан-
тибактеріальний засіб сульфадимезин.Препарат має форму суспензії на олійній ос-
нові, що складається з воску бджолиного, церези-
ну та олії соняшникової.

15 мл препарату містять:	
бензилпеніциліну натрієва сіль	300000 ОД
стрептоміцину сульфат	300000 ОД
сульфадимезин	1,05 г
віск бджолиний	0,3 г
церезин	0,45 г
олія соняшникова	13,5 мл

Випускається препарат у пластикових шприц-
тубах місткістю 15 мл або скляних флаконах міст-
кістю 20 мл та 50 мл. Препарат вводять внутріш-

(13) C2

(11) 93397

(19) UA

ньоцистернально у хвору чверть вимені або через дійковий канал хворої чверті вимені у дозі 15-20 мл на одне введення двічі на добу з інтервалом 12 годин протягом 3-5 днів. Проведені дослідження показали, що при лікуванні різних форм маститів Мастисан-А забезпечує в середньому 77 % одужання [3].

До недоліків відомого препарату можна віднести його недостатню високу терапевтичну активність при досить високих дозах препарату. Крім того олійна основа (вміст олії соняшникової у препараті складає 90 %) не сприяє більш ефективно-му проникненню лікувальних речовин у тканини.

Завдання винаходу полягає у створенні нового комбінованого протимаститного ветеринарного засобу „Мастифлок” у формі суспензійного гелю, який завдяки поєднанню у засобі антибіотика ряду макролідів з протимікробним засобом групи фторхінолонів при використанні гелевої основи, що сприяє всмоктуванню лікувальних речовин у тканини, забезпечує ефективну терапевтичну дію нового засобу при лікуванні маститів різної етіології у великої рогатої худоби, насамперед, у корів.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у комбінованому протимаститному ветеринарному засобі, виконаному у формі суспензійного гелю, що містить антибіотик у поєднанні з протимікробним засобом та допоміжні формуючі речовини, винаходом передбачено, що засіб містить антибіотик ряду макролідів еритроміцин-основу та протимікробний засіб групи фторхінолонів ципрофлоксацину гідрохлорид при наступному співвідношенні компонентів (мас %):

еритроміцин-основа	1,08-1,32
ципрофлоксацину гідрохлорид	1,8-2,2
допоміжні формуючі речовини	решта

Винаходом передбачено, що допоміжні формуючі речовини можуть бути вибрані з поліетиленоксиду-400 та поліетиленоксиду-1500.

Згідно з винаходом заявлений засіб, як оптимальний варіант, містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

еритроміцин-основа	1,2
ципрофлоксацину гідрохлорид	2,0
Поліетиленоксид-1500	20,0
поліетиленоксид-400	76,8

Вибраний в якості однієї з діючих речовин еритроміцин - антибіотик ряду макролідів - проявляє бактеріостатичну дію, головним чином у відношенні грампозитивних бактерій (стафілококи, стрептококи), активний у відношенні *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, деяких штамів *Haemophilus influenzae* та інших мікроорганізмів [4].

Вміст еритроміцин-основи у перерахунку на активну речовину визначений експериментальним шляхом і лежить в інтервалі від 1,08 до 1,32 мас.%. Зменшення кількісного вмісту еритроміцину від 1,08 мас. % призводить до зниження терапевтичної дії засобу. Збільшення вмісту понад 1,32 мас.% є недоцільним, як з економічної, так і лікувальної точки зору, бо не викликає суттєвого підвищення терапевтичної дії засобу та при передозуванні може призвести до небажаних наслідків.

Оптимальний вміст еритроміцину-основи у перерахунку на активну речовину у заявленому засобі складає 1,2 мас. %.

В якості іншої діючої речовини у складі заявленого засобу вибраний ципрофлоксацину гідрохлорид - протимікробний засіб широкого спектру дії групи фторхінолонів, який проявляє бактерицидну дію найактивніше у відношенні аеробних та грампозитивних бактерій: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*. Активний у відношенні багатьох штамів *Staphylococcus* spp. (що продуцують та не продуцують пеніциліназу), деяких штамів *Enterococcus* spp., а також *Campylobacter* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamidia* spp., *Mycobacterium* spp. Активний у відношенні бактерій, які продуцують бета-лактамази. Резистентність бактерій до ципрофлоксацину розвивається повільно [4].

Експериментальним шляхом було визначено інтервал значень кількісного вмісту ципрофлоксацину гідрохлориду для заявленого засобу: 1,8-2,2 мас. %. Як і у попередньому випадку зниження вмісту діючої речовини викликає зниження терапевтичної активності засобу в цілому, а збільшення вмісту є недоцільним з наведених вище причин.

Оптимальний вміст ципрофлоксацину гідрохлориду у заявленому засобі - 2,0 мас. %.

В результаті пошуків ефективної лікарської форми заявленого засобу було визначено, що оптимальною формою є суспензійний гель, здатний сприяти синергізму компонентів та підвищенню біодоступності засобу в цілому. В якості допоміжних формуючих речовин можуть бути використані будь-які прийнятні речовини, що відповідають зазначеній меті. Проте найбільш бажаним є поєднання поліетиленоксиду-400 та поліетиленоксиду-1500, причому саме їх кількісний вміст у заявленому засобі забезпечує, з одного боку, підвищення біодоступності засобу внаслідок поліпшення його проникнення у тканини організму, а з іншого боку, - одержання стабільної форми засобу у вигляді гомогенного суспензійного гелю. До того ж, поліетиленоксид, маючи помірну протимікробну дію, сприяє підвищенню такої дії у заявленого засобу та запобігає його мікробному забрудненню.

Компоненти заявленого засобу є відомими, дозволеними до використання у складі ветеринарних препаратів, проте їх якісна та кількісна сукупність є новою, не відомою з джерел інформації. Проведені авторами дослідження виявили неочевидний ефект взаємного потенціювання дії компонентів у складі заявленого засобу, призначеного для лікування та профілактики маститів бактеріальної етіології у великої рогатої худоби, зокрема, у корів.

Заявлений комбінований ветеринарний засіб у формі суспензійного гелю одержують шляхом змішування при нагріванні розплавленої однорідної суміші поліетиленоксиду-400 та поліетиленоксиду-1500 з еритроміцину-оснотою та ципрофлоксацину гідрохлоридом при заданому кількісному вмісті компонентів. Одержану масу піддають гомогенізації. Готовий продукт є однорідною густою масою

від білого до кремового кольору із слабким специфічним запахом складових. Одержаний засіб „Мастифлок” доцільно фасувати у пластикові шприц-туби по 10 г.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для одержання ветеринарного засобу „Мастифлок” попередньо відважили еритроміцину-основи у перерахунку на активну речовину 20,0 г ципрофлоксацину гідрохлориду 200,0 г поліетиленоксиду-1500 та 768 г поліетиленоксиду-400 (збільшення вмісту кожного компонента на технологічні втрати не наведені).

Поліетиленоксид-400 та поліетиленоксид-1500 сплавили на водяній бані при постійній температурі 70 °С та перемішуванні протягом 30 хв. До одержаної суміші додали відважену кількість еритроміцину-основи та ципрофлоксацину гідрохлориду, масу перемішували 30 хв. при підтримуванні температури 70 °С з наступною гомогенізацією у коло-

їдному млині. Одержали 1000 г засобу „Мастифлок” у формі суспензійного гелю наступного складу (г, на 10 г засобу):

еритроміцин-основа	0,12
ципрофлоксацину гідрохлорид	0,20
Поліетиленоксид-1500	2,0
поліетиленоксид-400	7,68

Готовий продукт розфасували у пластикові шприц-туби по 10 г.

Приклад 2.

Терапевтичну активність заявленого комбінованого протимаститного ветеринарного засобу „Мастифлок” визначали при проведенні його клінічного випробування в умовах господарства ОСАО „Агрокомбінат „Слобожанський” Чугуївського району Харківської області. Заявлений засіб використовували для лікування корів, хворих маститом. Всього було проліковано 61 корова.

Кількість засобу, кратність, спосіб введення наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Спосіб, кратність введення і кількість засобу „Мастифлок” при проведенні лікувального курсу різних форм маститу

Вид тварини	Встановлений діагноз	Кількість засобу на одне введення, г	Кратність введення	Кількість тварин в експерименті	Спосіб введення
Корови	Серозний мастит	10	2 рази на добу з інтервалом 12 годин	22	Внутрішньо-цистернально
	Серозно-катаральний мастит	10	2 рази на добу з інтервалом 12 годин	20	Внутрішньо-цистернально
	Катаральний мастит	10	2 рази на добу з інтервалом 12 годин	19	Внутрішньо-цистернально

Після зняття ковпачка з канюлі шприц-туби, в хвору чверть вимені через дійковий канал шляхом натискання на поршень вводили засіб з інтервалом 12 годин двічі на добу.

Перед застосуванням заявленого засобу з хворої чверті вимені зціджували молоко (секрет) в окремий посуд, знешкоджували та утилізували, шкіру дійки хворої чверті дезинфікували.

Засіб підігрівали до температури тіла тварини та збовтували. Поверхню шкіри верхівки дійки ретельно обробляли розчином антисептика. Після введення засобу робили легкий масаж низу вго-

ру, витискуючи препарат із цистерни дійки в молочну цистерну вимені.

Лікувальний курс складав від 4 до 5 діб. Ефективність дії оцінювали на 4-5 добу лікування.

Після проведеного курсу лікування для підтвердження повного одужання проводили діагностування за допомогою мастидинової проби та проби відстоювання.

В процесі проведеного курсу лікування побічної дії та ускладнень від застосування „Мастифлоку” не спостерігалось.

Таблиця 2

Результати випробувань терапевтичної ефективності засобу „Мастифлок”

Вид тварини	Встановлений діагноз	Кількість тварин в експерименті	Клінічне одужання		Повне одужання (кількість тварин)	Терапевтична ефективність, %
			4 доба	5 доба		
Корови	Серозний мастит	22	20	2	22	100,0
	Серозно-катаральний мастит	20	16	3	19	95,0
	Катаральний мастит	19	5	12	17	89,4

Проведені випробування свідчать, що заявлений засіб проявляє високу терапевтичну актив-

ність від 89,4 % до 100 % (середня активність становить 94,8 %) при лікуванні у корів у період лактації різних форм маститу бактеріальної етіології.

Заявлений засіб за терапевтичною активністю перевершує препарат, вибраний за прототип, Мастисан-А, середня терапевтична активність якого у аналогічних дослідженнях становила лише 77,0 % [3].

Таким чином, заявлено новий комбінований протимаститний ветеринарний засіб "Мастифлок" у формі суспензійного гелю, призначений для лікування та профілактики різних форм маститів бактеріальної етіології у великої рогатої худоби, насамперед корів, у період лактації. Засіб має широкий спектр протимікробної дії. Компоненти заявленого засобу діють синергічно завдяки різним механізмам впливу на хвороботворні мікроорганізми.

Джерела інформації

1. Ветеринарні препарати, кормові добавки і корми закордонного виробництва. Довідник в трьох томах. Т.1. Ветеринарні препарати. Львів, вид-во Афіша, 2003, С.215

2. Державний департамент ветеринарної медицини. Реєстраційне посвідчення № 1341-02-467-05 від 27.10.2005 р. з додатками 1, 2. 6 с

3. К.В.Клееберг, В.И.Сенников, А.В.Генстлер. Применение препаратов для лечения маститов коров/ Вопросы ветеринарной фармации и фармакотерапии. Тезисы докладов всесоюзной научно-практической конференции. Сигулда, 17-18 октября 1986 г./ Сигулда, 1990, С. 45-46.

4. Компендиум Лекарственные препараты 2004. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. Киев, изд-воМорион, 2004, С. С-312, С-302