



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92933 (13) C2

(51) МПК-2011.01

A61K 9/00

A61K 31/496

A61K 35/64 (2006.01)

A61P 15/00

A61P 31/04 (2006.01)

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

(54) КОМБІНОВАНИЙ ВЕТЕРИНАРНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЕНДОМЕТРИТІВ

1

2

(21) а200811099

(22) 12.09.2008

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) ТОЦЬКА НАТАЛІЯ ВЛАДИСЛАВІВНА, РУДЕНКО МАКСИМ ВОЛОДИМИРОВИЧ, ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, КОВАЛЬОВА ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ТОЦЬКА НАТАЛІЯ ВЛАДИСЛАВІВНА

(56) UA 47580 A, 15.07.2002

UA 27172 U, 25.10.2007

RU 2102074 C1, 20.01.1998

(57) 1. Комбінований ветеринарний засіб для лікування та профілактики ендометритів, виконаний у формі внутрішньоматкових паличок з вмістом діючих речовин та допоміжних речовин з піноутворюючими властивостями у вологому середовищі, який відрізняється тим, що як діючі речовини містить ципрофлоксацину гідрохлорид і додатково - суму фенольних сполук прополісу при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

ципрофлоксацину гідрохлорид	3,6-4,4
сума фенольних сполук прополісу	0,4
допоміжні речовини	до 100,0,

причому допоміжні речовини вибрані таким чином, що утворюють не менше 30см<sup>3</sup> піни на один грам засобу зі стабільністю піни не менше 15 хвилин.

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

ципрофлоксацину гідрохлорид	4,0
сума фенольних сполук прополісу	0,4
натрію гідрокарбонат (натрію бікарбонат) або натрій вуглекислий кислотний, або натрій двовуглекислий лимонна кислота або кислоти лимонної моногідрат, або кислота лимонна безводна	24,0
крохмаль картопляний або крохмаль кукурудзяний	19,2
натрію сульфат 10-водний (глауберова сіль) або натрій сірчаноокислий емульгатор №1 або ланет, або цетилалкогіль	7,0
моногліцериди дистильовані	1,2
кальцію стеарат	0,5
поліетиленоксид-400	0,5
тальк	1,1
лактоза	2,0
мікроцелюлоза	2,0
аеросил	19,1
	16,0
	30.

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.

Створення нових ветеринарних препаратів з широким спектром антибактеріальної дії, призначених для лікування і профілактики ендометритів, що виникають у тварин після ускладнених випадків пологів та гінекологічних втручань, дозволяє поповнити перелік існуючих препаратів, до яких з

часом утворюються стійкі штами збудників хвороби. Найбільш ефективними є нові комбіновані препарати, які містять декілька діючих речовин, зокрема, поєднують речовини синтетичного та природного походження.

Відомий комбінований препарат аніклекс [1] у формі свічок, призначений для лікування запалень матки (ендометритів, метритів) у корів. Одна свічка (10г) препарату містить в якості діючих речовин ампіциліну тригідрату 577,5мг та клотримазолу 545,0мг.

(13) C2

(11) 92933

(19) UA

Препарат протипоказаний тваринам, які чутливі до пеніциліну та цефалоспоринової групи, 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
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).

Завданням винаходу є створення нового комбінованого ветеринарного засобу "Антисепт-АГП" у формі піноутворюючих паличок для лікування та профілактики ендометритів бактеріальної етіології у великої рогатої худоби, насамперед, у корів, який завдяки поєднанню в одній лікарській формі протимікробного засобу групи фторхінолонів з природними фенольними сполуками прополісу при збалансованій сукупності допоміжних речовин забезпечує високу терапевтичну ефективність засобу.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що

У комбінованому ветеринарному засобі для лікування та профілактики ендометритів у формі внутрішньоматкових паличок з вмістом діючих речовин та допоміжних речовин з піноутворюючими властивостями у вологому середовищі, винаходом передбачено, що в якості діючих речовин засіб містить ципрофлоксацину гідрохлорид і додатково - суму фенольних сполук прополісу при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

ципрофлоксацину гідрохлорид	3,6-4,4
сума фенольних сполук прополісу	0,4

допоміжні речовини до 100,0, причому допоміжні речовини вибрані таким чином, що утворюють не менше 30см<sup>3</sup> піни на один грам засобу зі стабільністю піни не менше 15 хвилин.

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

ципрофлоксацину гідрохлорид	4,0
сума фенольних сполук прополісу	0,4
натрію гідрокарбонат (натрію бікарбонат) або натрій вуглекислий кислий або натрій двовуглекислий	24,0
лимонна кислота або кислоти лимонної моногідрат або лимонна безводна	19,2
крохмаль картопляний або крохмаль кукурудзяний	7,0
натрію сульфат 10-водний (глауберова сіль) або натрій сірчаноокислий	1,2
емульгатор №1 або ланет або цетилалкоголь	0,5
моногліцериди дистильовані	0,5
кальцію стеарат	1,1
поліетиленоксид-400	2,0
тальк	2,0
лактоза	19,1
мікроцелюлоза	16,0
аеросил	30.

В якості однієї з діючих речовин заявлений засіб містить ципрофлоксацину гідрохлорид [3] - протимікробний засіб широкого спектру дії групи фторхінолонів, що має бактерицидну дію, механізм якої обумовлений пригніченням ДНК-гірази бактерій з порушенням синтезу ДНК, росту та ділення мікроорганізмів. Ципрофлоксацину гідрохлорид проявляє бактерицидну дію найактивніше у відношенні аеробних грамнегативних 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.

Експериментальним шляхом було визначено інтервал значень кількісного вмісту ципрофлоксацину гідрохлориду для заявленого засобу: 3,6-4,4мас.%. Зниження вмісту діючої речовини викликає зниження терапевтичної активності засобу в цілому, а збільшення вмісту 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 ципрофлоксацину гідрохлориду у заявленому засобі - 4,0мас.%.

Іншою діючою речовиною заявленого засобу є сума фенольних сполук прополісу [4]. Прополіс (бджолиний клей) - продукт життєдіяльності бджіл, містить ряд біогенних речовин: ефірні олії, смоли,

воски, флавоноїди, флаволи, ацетоксибетиулінол, похідні коричної кислоти та ін. Доведено, що прополіс має досить високий вміст фенольних сполук, і саме вони визначають спрямованість лікувальних властивостей прополісу, а саме протизапальну, антимікробну, протівірусну, анальгетичну, репаративну, антиоксидантну дію, має сильно виражену бактерицидну, бактеріостатичну, фунгіцидну, місцеву знеболюючу дію, позитивно впливає на специфічні та неспецифічні захисні сили організму.

Експериментальним шляхом визначено, що необхідний і достатній вміст суми фенольних сполук прополісу у заявленому засобі становить 0,4мас.%

Оригінальне поєднання у складі заявленого засобу діючих речовин синтетичного та природного походження дозволило не лише суттєво розширити спектр дії засобу, але й досягти неочевидного ефекту взаємного потенціювання дії цих речовин.

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.

Діючі та допоміжні 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 середньої 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 і мають слабкий запах складових.

Винахід здійснюють наступним чином.

Відважені у необхідній кількості компоненти подрібнюють, просіюють. Для приготування засобу використовують настойку прополісу з вмістом фенольних сполук не менше 40мг/мл. 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 підготували 1,4кг ципрофлоксацину гідрохлориду, 3,5л настойки прополісу з вмістом фенольних сполук не менше 40мг/мл, 8,4кг натрію гідрокарбонату, 6,72кг кислоти лимонної, 2,45кг крохмалю картопляного, 0,42кг натрію сульфату 10-водного, 0,175кг емульгатора №1, 0,175кг моногліцеридів дистильованих, 0,385кг кальцію стеарату, 0,7кг поліетиленоксиду-400, 0,7кг тальку, 6,685кг лактози, 5,6кг мікроцеллюлози, 1,05кг аеросилу (збільшення ваги компонентів на технологічні втрати не зазначені). Настойку прополісу з заданим вмістом суми фенольних сполук приготували наступним чином: подрібнили 1,0кг прополісу, додали спирту етилового до 4,0л, настоювали при кімнатній температурі 5 діб, збовтуючи 2-3 рази на добу, одержану настойку через 5 діб профільтрували. Вміст суми фенольних сполук у настоянці склав 40мг/мл. 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, ципрофлоксацину гідрохлориду, натрію сульфату, лактози, аеросилу та мікроцеллюлози змішували 10 хвилин при 60об/хв. Одержану суміш, не припиняючи перемішування, зволожували протягом 30хв. настойкою прополісу та попередньо підготовленим зволожувачем з поліетиленоксиду-400, моногліцеридів дистильованих та емульгатора №1, розтоплених на водяній бані, до яких додали 3,0л спирту етилового 96%. Використання настойки прополісу та додатково спирту етилового 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-АПІ" наступного складу (г на 1 паличку):

ципрофлоксацину гідрохлорид	0,2
сума фенольних сполук прополісу	0,02
натрію гідрокарбонат	1,2
кислота лимонна	0,96
крохмаль картопляний	0,35
натрію сульфат 10-водний	0,06

емульгатор №1	0,025
моногліцериди дистильовані	0,025
кальцію стеарат	0,055
поліетиленоксид-400	0,1
тальк	0,1
лактоза	0,955
мікроцелюлоза	0,8
аеросил	0,15.
Приклад 2	
З метою оцінки терапевтичної ефективності ветеринарного засобу "Антисепт-АПІ" його викори-	

стовували для лікування корів, які хворіли на ендометрит у період клінічних випробувань, проведених у господарстві ОСаО "Агрокомбінат "Слобожанський". Всього було проліковано 58 корів.

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

Таблиця 1

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

Встановлений діагноз	Кількість засобу на одне введення	Кратність введення	Кількість тварин в експерименті	Спосіб введення
Катаральний ендометрит	2 палички	5 днів, 1 раз на добу	18	внутрішньоматково
Серозно-катаральний ендометрит	2 палички	5 днів, 1 раз на добу	17	внутрішньоматково

Після проведення симптоматичного лікування проводили лікування ветеринарним засобом "Антисепт-АПІ". 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-АПІ"

Встановлений діагноз	Кількість тварин в експерименті	Кількість тварин, що одужала	Терапевтична ефективність, %
Катаральний ендометрит	18	16	88,8
Серозно-катаральний ендометрит	17	16	94,1

Терапевтична ефективність при лікуванні "Антисептом-АПІ" корів, хворих на ендометрит, становила 88,8-94,1%.

Для оцінки терапевтичної дії 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-АПІ" 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 контрольній групі засіб не застосовували.

Результати спостережень наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

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

Група	Встановлений діагноз	Кількість тварин в експерименті	Кількість тварин, які не хворіли на ендометрит	Терапевтична ефективність, %
Дослідна	Затримання посліду	12	12	100
	Пологопоміч	11	11	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 полоогопомочі у 3 з 12 корів встановлено діагноз - післяпологовий ендометрит. Цих корів лікували засобом "Антисепт-АПІ" до повного одужання.

Проведені клінічні випробування заявленого засобу "Антисепт-АПІ" 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 комбінований засіб "Антисепт-АПІ" 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 втручаннях.

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.54

2. Деклараційний патент на винахід 47580 А, Україна, з. №2000010372, заявл. 24.01.2000, опубл. 15.07.07.2002, Бюл. №7.

3. Компендиум Лекарственные препараты 2004. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. Киев, изд-во Морион, 2004, С. С-302, С-209

4. А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, В.П. Черных и др. Теория и практика производства лекарственных препратов прополиса. Харьков, изд-во "Основа", 1998, С.270-332.