

РОЗРОБЛЕННЯ НОВОГО АЕРОЗОЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМАТКОВОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ ПРАКТИКИ “ЦЕФТІОЗОЛ”

Р. М. Сачук, канд. вет. наук

Дослідна станція епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН,
вул. Князя Володимира, 16/18, м. Рівне, 33028, Україна

У статті представлено нову фармацевтичну композицію “Цефтіозол” на основі цефтіофуру гідрохлориду. Цефтіофуру гідрохлорид –цефалоспорин третього покоління який має широкий спектр бактерицидної дії щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також щодо деяких анаеробів. До складу “Цефтіозол” входить також молочна кислота, диметилсульфоксид, діамантовий зелений та бензалконій хлорид. Препарат застосовують для лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз. Встановлено високу лікувальну ефективність препарату, зокрема у скороченні сервіс-періоду на 26 ± 4 доби та зменшенні індексу осіменіння корів в 0,2 рази. “Цефтіозол” представляє інтерес для ветеринарної медицини і тому доцільно продовжити його подальше клінічне дослідження і стандартизувати показники його якості.

Ключові слова: ВНУТРІШНЬОМАТКОВИЙ ПРЕПАРАТ, АЕРОЗОЛЬ, “ЦЕФТІОЗОЛ”, ПІСЛЯРОДОВА ІНФЕКЦІЯ.

Пошукам новітніх засобів для лікування та профілактики післяродових внутрішньоматкових інфекцій самок сільськогосподарських тварин приділяється значна увага як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників. На сьогодні основним методом лишається локальна етіотропна терапія, яка базується на введенні протимікробних і протизапальних препаратів безпосередньо в матку. На жаль, стандартні схеми застосування сучасних антимікробних препаратів не завжди забезпечують достатній терапевтичний ефект, через резистентність мікроорганізмів до широко вживаних засобів. Окремі препарати, що застосовуються у ветеринарній практиці інколи стимулюють розвиток мікроміцетів, а також пригнічують природні механізми локального і загального антимікробного захисту. Також необхідно врахувати, що післяродове утворення складок на слизовій знижує ефективність окремих лікарських форм, наприклад супозиторіїв, які широко використовуються у ветеринарному акушерстві. Вони не гарантують рівномірного розподілу антимікробних речовин у порожнині матки та санації всіх її складок і шарів [1, 2].

Тому, крім вибору ефективного лікарського засобу, має важливе значення і механізм його введення до місця призначення. Для лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин краще застосовувати внутрішньоматкове введення високоактивних антибіотиків у формі аерозолів, які не виводяться з організму з молоком. На сьогодні ефективним є застосування цефалоспоринів третього покоління, які все ширше використовуються при лікуванні післяродової патології у корів, свиней, овець і кіз не лише завдяки їх значній активності, але й завдяки можливості використання молока без обмежень.

Мета роботи полягала у розробленні нового аерозольного внутрішньоматкового засобу “Цефтіозол” для лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин.

Матеріали і методи. Проаналізувавши етіопатогенетичні та клінічні фактори розвитку післяродових внутрішньоматкових інфекцій в тварин, у якості комплексного лікарського засобу обрано фармацевтичну композицію у вигляді аерозолію для внутрішньоматкового застосування. Основною діючою речовиною препарату є цефтіофур гідрохлорид та

ексципієнти: молочна кислота, диметилсульфоксид та діамантовий зелений. Розробник препарату ПП «Біофарм», 22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт Літин, вул. Богдана Хмельницького, 37 спільно з Дослідною станцією епізоотології ІВМ НААН, 33028, Україна, м. Рівне, вул. Князя Володимира, 16/18. Виробник: ТзОВ «ДЕВІЕ», 22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт Літин, вул. Богдана Хмельницького, 37.

Для ідентифікації та кількісного визначення цефтіофуру гідрохлориду використовували методи фармакопейного аналізу за вимогами ДФ України [3].

Експериментальні, доклінічні та клінічні дослідження проведені відповідно до законодавчої і нормативно-правової бази доказової ветеринарної медицини [4-6].

Результати й обговорення. При обґрунтуванні складу нової фармацевтичної композиції «Цефтіозол» на основі оригінальної субстанції цефтіофуру гідрохлориду, враховано літературні дані, власний практичний досвід та результати мікробіологічних досліджень. Експериментальною оцінкою біологічних властивостей аерозолу «Цефтіозол» на лабораторних тваринах при дослідженні гострої і хронічної токсичності, алергізуючої дії аерозолу встановлено, що препарат належить до IV класу токсичності згідно СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТ 12.1.007-76, тобто відноситься до малотоксичних речовин при введенні як у шлунок, так і внутрішньоочеревинно і підшкірно.

Цефтіофуру гідрохлорид – напівсинтетична речовина з групи цефалоспоринів третього покоління і має широкий спектр бактерицидної дії щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій (включаючи продукуючі бета-лактамазу штами), а також щодо деяких анаеробів [7]. На його основі підібрано синергуючу комбінацію нового лікарського засобу «Цефтіозол» для ветеринарної медицини (мас., %):

Цефтіофуру гідрохлорид	25;
молочна кислота	0,08;
діамантовий зелений	2;
диметилсульфоксид	0,2;
пролонгуючий наповнювач	72,72.

В якості досліджуваного об'єкту використовували різні види сільськогосподарських тварин (велика та дрібна рогата худоба, свині) з ендометритами, цервіцитами, вагінітитами, затримкою посліду різної етіології.

Препарат пройшов широкі клінічні випробування на 155-ти сільськогосподарських тваринах (велика рогата худоба, коні, вівці, кози, свині) з післяродовими внутрішньоматковими інфекціями різної етіології, які показали високу лікувальну ефективність аерозольного препарату «Цефтіозол», зокрема у скороченні сервіс-періоду на 26 ± 4 доби та зменшенні індексу осіменіння корів в 0,2 рази (табл.).

Таблиця

Вплив препарату «Цефтіозол» на перебіг післяродового періоду корів, $M \pm m$, $n = 6$

Групи корів	Сервіс-період, доба	Індекс осіменіння
Контрольна	80,00 \pm 6,89	1,2
Дослідна	53,65 \pm 0,11*	1,0

Примітка: * $P \leq 0,01$ – в порівнянні з контрольною.

Результати випробувань знайшли відображення у проекті листівки-вкладки щодо застосування аерозолу, яка включає обов'язкові статті (опис, склад, фармакологічні властивості, застосування, дозування, протипоказання, вид лікарської форми та зберігання).

Проект

Листівка-вкладка фармацевтичної композиції Цефтіозол

Опис

Піноутворюючий аерозоль зеленого кольору.

Склад

1 мл препарату містить діючу речовину: цефтіофургідрохлорид – 25 мг, молочна кислота – 0,08 мл., діамантовий зелений – 2 мг, диметилсульфоксид – 0,2 мл, наповнювач – до 1 мл.

Фармакологічні властивості

Цефтіозол володіє широким спектром антимікробної дії. Цефтіофуру гідрохлорид – напівсинтетична речовина з групи цефалоспоринів третього покоління і має широкий спектр бактерицидної дії щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій (включаючи продукуючі бета-лактамазу штами), а також щодо деяких анаеробів: *Escherichia coli*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Actinomyces pyogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus spp.*, *Proteus spp.* і ін. Механізм дії цефтіофуру гідрохлориду полягає в блокуванні синтезу клітинних стінок бактерій, пригнічуючи синтез пептидоглікану. Молочна кислота підтримує оптимальні значення кислотності слизової оболонки статевих органів. Діамантовий зелений являє собою синтетичний антисептичний засіб, що має протимікробну активність відносно грампозитивних бактерій, золотистого стафілокока, дифтерійної палички і стрептокока, пригнічує ріст дріжджових грибків роду *Candida*. Бензалконій хлорид – антисептична речовина з групи четвертинних амонійних сполук. Активний по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій, дріжджових та пліснявих грибків, найпростіших та деяких вірусів. Диметилсульфоксид, в якості безпечної пролонгуючої основи, добре проникає крізь біологічні мембрани, у тому числі через шкіру і має транспортні властивості, сприяючи проникненню через шкіру і слизові оболонки лікарських засобів. Має протизапальну, анагетичну, антисептичну та фібринолітичну дію. Утворення піни надає можливість впливу активних речовин на всю внутрішню поверхню стінки матки та її роги.

Застосування

Застосовують препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометритів, піометри, цервіцитів, вагінітів, затримки посліду, що спричинені чутливими до цефтіофуру мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та післяродової санації матки.

Дозування

Перед застосуванням флакон добре збовтати. Провести санітарну обробку зовнішніх статевих органів і кореня хвоста. При необхідності звільнити порожнину матки від запального ексудату. Препарат застосовують внутрішньоматково за допомогою одноразового катетера. Шляхом натискання на аерозольну головку, яка з'єднана з балоном, вводять вміст балону в порожнину матки протягом 10-15 секунд. Застосовують одноразово після попереднього огляду та ректального масажу матки. При необхідності введення препарату повторюють двічі або тричі з інтервалом 5-7 діб. У випадку піометри можна застосовувати одноразово місткість двох балонів.

Протипоказання

Не застосовувати тваринам при підвищеній чутливості до діючих речовин препарату!
Не застосовувати під час вагітності! Після введення препарату не робити масаж матки!

Період виведення (каренція)

Молоко від корів під час та після лікування препаратом використовують без обмежень.
Забій тварин на м'ясо дозволяється через 8 діб після останнього застосування препарату.

Отримане до зазначеного терміну м'ясо утилізують або згодують непродуктивним тваринам, залежно від висновку лікаря ветеринарної медицини.

Форма випуску

Аерозольний балон ємкістю 45 мл з пластмасовим аплікатором, катетером та рукавицею одноразового використання.

Зберігання

Зберігати в сухому темному місці при температурі 10-25 °С. не підлягає замороженню. Уникати високих температур та вогню! Не ударяти, не відкривати, не кидати у вогонь! Зберігати у закритому та недоступному для дітей місці.

Термін придатності

2 роки з дати виготовлення.

В И С Н О В К И

1. Створено фармацевтичну композицію у вигляді аерозолу для внутрішньоматкового введення, який містить цефтіофуру гідрохлорид, молочну кислоту, диметилсульфоксид, діамантовий зелений та бензалконій хлорид. Препарат має протизапальну, аналгетичну, антисептичну та регенеративну дію, забезпечує високий клінічний ефект при лікуванні післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометритів, піометри, цервіцитів, вагінітів, затримки посліду, що спричинені чутливими до цефтіофуру мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та післяродової санації матки.

2. Встановлено високу лікувальну ефективність препарату, зокрема у скороченні сервіс-періоду на 26 ± 4 доби та зменшенні індексу осіменіння корів в 0,2 рази.

3. Розроблено проект Настанови для Цефтіозолу у практиці ветеринарної медицини.

Перспективи досліджень. Апробувати нові схеми лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз у комплексі з препаратами, які не виводяться з організму з молоком. Матеріали досліджень увійдуть до реєстраційної документації на препарат.

DEVELOPMENT OF A NEW INTRAUTERINE AEROSOL FOR THE VETERINARY PRACTICE "CEFTHIOSOL"

R. M. Sachuk

Research Station of Epizootology of IVM NAAS,
16/18, Kn Volodymyr St., Rivne, 33028, Ukraine

S U M M A R Y

The article presents a new pharmaceutical composition "Cefthiosol" based on cefthiofur hydrochloride. Cefthiofur hydrochloride is a Cephalosporin of the third generation, which has a wide spectrum of bactericidal activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as against some anaerobes. The composition of "Cefthiosol" also includes lactic acid, dimethylsulphoxide diamond green and benzalkonium chloride. The high therapeutic efficacy of the preparation was established, in particular, in reducing the service period by 26 ± 4 days and reducing the index of insemination of cows by 0,2 times. The preparation is used for the treatment of postnatal intrauterine infections of cows, mares, swine, sheep and goats. "Cefthiosol" is of interest to veterinary medicine, and therefore it is expedient to continue its further clinical study and standardize the indicators of its quality.

Keywords: INTRAUTERINE PREPARATION, AEROSOL, "CEFTHIOSOL", POSTNATAL INFECTION.

РАЗРАБОТКА НОВОГО АЭРОЗОЛЬНОГО ВНУТРИМАТОЧНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКИ "ЦЕФТИОЗОЛ"

Р. Н. Сачук

Опытная станция эпизоотологии ИВМ НААН,
ул. Князя Владимира, 16/18, г. Ровно, 33028, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье представлена новая фармацевтическая композиция "Цефтиозол" на основе цефтиофура гидрохлорида. Цефтиофура гидрохлорид - цефалоспорин третьего поколения который имеет широкий спектр бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также некоторых анаэробов. В состав препарата "Цефтиозол" входит также молочная кислота, диметилсульфоксид, бриллиантовый зеленый и бензалкония хлорид. Препарат применяют для лечения послеродовых внутриматочных инфекций у коров, свиней, овец и коз. Установлено высокую лечебную эффективность препарата, в частности в сокращении сервис-периода на 26 ± 4 суток и уменьшении индекса осеменения коров в 0,2 раза. "Цефтиозол" представляет интерес для ветеринарной медицины и поэтому целесообразно продолжить его дальнейшее клиническое исследование и стандартизировать показатели его качества.

Ключевые слова: ВНУТРИМАТОЧНЫЙ ПРЕПАРАТ, АЭРОЗОЛЬ, "ЦЕФТИОЗОЛ", ПОСЛЕРОДОВАЯ ИНФЕКЦИЯ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Пат. № U2015 05777 України на корисну модель МПК А61К 9/1 № 103301 Спосіб профілактики післяродової патології корів аерозольним препаратом «Цефген» / Дмитрієв І., Лазуткіна А. О., Кацараба О. А., Жигалюк С. В., Стравський Я. С., Лук'яник І. М., Дмитрів О., Кава С. Й.; заявник і патентовласник Дослідна станція епізоотології ІВМ НААН; заяв. 12.06.2015; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23.

2. Пат. № U2015 06200 України на корисну модель МПК А61D 7/00 А61К 9/12 А61К 31/00 № 105086. Аерозольний препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин «Цефген» / Дмитрієв І. М., Лазуткіна А. О., Кацараба О. А., Жигалюк С. В., Стравський Я. С., Лук'яник І. М., Дмитрів О. Я., Кава С. Й.; заявник і патентовласник Дослідна станція епізоотології ІВМ НААН; заяв. 23.06.2015; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 5.

3. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІГЕР, 2001. – 556 с.

4. Закон України «Про ветеринарну медицину» від 25 червня 1992 р. №2498-ХІІ (зі змінами і доповненнями).

5. *Косенко М. В.* Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації / М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас та ін. – К., 1997. – 34 с.

6. *Коцюмбас І. Я.* Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за редакцією І. Я. Коцюмбаса. – Львів : Тріада плюс, 2006. – 360 с.

7. *Meeuwse D. M.* Effectiveness of a single intramuscular dose of ceftiofur hydrochloride for the treatment of naturally occurring bacterial swine respiratory disease / D. M. Meeuwse, F. M. Kausche, J. W. Hallberg [et al.] // *J. of Swine Health and Prod.* – 2006. – Vol. 5-6. – P. 302–306.

Рецензент – В. В. УХОВСЬКИЙ, д. вет. н., ИВМ НААН.