



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/66 (2023.08); A61K 31/4245 (2023.08); A61K 36/53 (2023.08); A61K 9/06 (2023.08); A61K 9/08 (2023.08); A61P 27/02 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023114264, 31.05.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.05.2023

Дата регистрации:
05.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.05.2023

(45) Опубликовано: 05.12.2023 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

410008, рес. Татарстан, г. Казань, ул.
Кремлевская, 18, Назмиев Ильдар Анасович

(72) Автор(ы):

Галкина Ирина Васильевна (RU),
Бахтияров Дмитрий Ильгизарович (RU),
Романов Семен Романович (RU),
Юсупова Луиза Магдануровна (RU),
Шулаева Марина Петровна (RU),
Поздеев Оскар Кимович (RU),
Бахтиярова Юлия Валерьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Казанский (Приволжский)
федеральный университет" (ФГАОУ ВО
КФУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2736054 C1, 11.11.2020. RU
2423131 C2, 10.07.2011. RU 2785343 C1,
06.12.2022. CN 110279652 B, 06.07.2021.

(54) Противовоспалительное средство для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита в ветеринарии

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии, а именно к офтальмологии, предназначено для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита у домашних и сельскохозяйственных животных, вызванных экзогенными или эндогенными инфекционными факторами, приводящими к помутнению роговицы глаза. Противовоспалительное средство для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита в ветеринарии содержит н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид, 4,6-дихлорнитробензофуросан, спиртовую настойку котовника кошачьего, лидокаина гидрохлорид, фармацевтически приемлемый носитель при следующем соотношении компонентов, вес.%: н-

гексадецилтрифенилфосфоний бромид – 0,0000001; 4,6-дихлорбензофуросан – 0,0001; спиртовая настойка котовника кошачьего – 0,5; лидокаина гидрохлорид – 0,5; фармацевтически приемлемый носитель – остальное. Вышеописанное средство расширяет арсенал средств указанного назначения путем разработки противовоспалительного средства для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита в ветеринарии в виде глазных капель и мази, обладающих низкими лечебными дозами действующих веществ, противовоспалительным действием, обезболивающим действием. 2 з.п. ф-лы, 1 табл., 6 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/66 (2023.08); A61K 31/4245 (2023.08); A61K 36/53 (2023.08); A61K 9/06 (2023.08); A61K 9/08 (2023.08); A61P 27/02 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)

(21)(22) Application: 2023114264, 31.05.2023

(24) Effective date for property rights:
31.05.2023

Registration date:
05.12.2023

Priority:

(22) Date of filing: 31.05.2023

(45) Date of publication: 05.12.2023 Bull. № 34

Mail address:

410008, res. Tatarstan, g. Kazan, ul. Kremlevskaya,
18, Nazmiev Ildar Anasovich

(72) Inventor(s):

Galkina Irina Vasilevna (RU),
Bakhtiiarov Dmitrii Ilgizarovich (RU),
Romanov Semen Romanovich (RU),
Iusupova Luiza Magdanurovna (RU),
Shulaeva Marina Petrovna (RU),
Pozdeev Oskar Kimovich (RU),
Bakhtiiarova Iuliia Valerevna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Kazanskii (Privolzhskii)
federalnyi universitet» (FGAOU VO KFU) (RU)

(54) ANTI-INFLAMMATORY AGENT FOR TREATMENT OF DIFFUSE CATARRHAL KERATITIS AND CATARRHAL CONJUNCTIVITIS IN VETERINARY MEDICINE

(57) Abstract:

FIELD: veterinary medicine; ophthalmology.

SUBSTANCE: invention is intended for the treatment of diffuse catarrhal keratitis and catarrhal conjunctivitis in domestic and farm animals caused by exogenous or endogenous infectious factors leading to clouding of the cornea of the eye. An anti-inflammatory agent for the treatment of diffuse catarrhal keratitis and catarrhal conjunctivitis in veterinary medicine contains n-hexadecyltriphenylphosphonium bromide, 4,6-dichloronitrobenzofuroxan, alcohol tincture of catnip, lidocaine hydrochloride, a pharmaceutically acceptable carrier in the following ratio of components, wt.%: n-

hexadecyltriphenylphosphonium bromide — 0,0000001;
4,6-dichlorobenzofuroxan — 0.0001; alcohol tincture
of catnip — 0.5; lidocaine hydrochloride — 0.5; the
rest is a pharmaceutically acceptable carrier.

EFFECT: above-described remedy expands the arsenal of means for this purpose by developing an anti-inflammatory agent for the treatment of diffuse catarrhal keratitis and catarrhal conjunctivitis in veterinary medicine in the form of eye drops and ointments that have low therapeutic doses of active substances, anti-inflammatory effects, and analgesic effects.

3 cl, 1 tbl, 6 ex

Изобретение относится преимущественно к ветеринарии, а именно – к офтальмологии, предназначено для лечения и профилактики диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита у домашних и сельскохозяйственных животных, вызванных экзогенными или эндогенными инфекционными факторами, приводящими к помутнению роговицы глаза.

Клинические проявления диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита обусловлены влиянием экзогенных или эндогенных инфекционных факторов. Заболевание сопровождается светобоязнью, слезотечением, отеком и покраснением кожи век, гиперемией конъюнктивы, блефароспазмом и нарушением прозрачности роговицы. В ней возникают инфильтраты: точечные, узелковые, линейные, полиморфные, изолированные или слившиеся, ограниченные или диффузные, поверхностные или глубокие. Роговица становится тусклой, матовой, шероховатой. В ее ткани часто развиваются сосуды – поверхностные, идущие из конъюнктивы, и глубокие, эписклерального или склерального происхождения. Чувствительность роговицы снижена либо отсутствует. При отсутствии правильного и своевременного лечения болезнь приводит к помутнению роговицы и потере зрения.

Разработка лекарственных средств для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита, сочетающих в себе одновременно противовоспалительное и обезболивающее действие, является актуальной задачей как ветеринарии, так и фармации, позволяет эффективно проводить лечение животных с заболеванием глаз, вызванным воздействием патогенной микрофлоры - экзогенными или эндогенными инфекционными факторами, приводящим к потере зрения животных, особенно неокрепшего молодняка. Данное заболевание в свою очередь приводит к необходимости длительного и дорогостоящего лечения животных и соответственно к значительным экономическим потерям для животноводства.

Из исследованного уровня техники заявителем выявлены аналоги заявленного технического решения по назначению.

Так, известен 30% раствор (глазные капли) сульфацила натрия и 30% глазная мазь сульфацила натрия [Червяков Д.К. и др. Лекарственные средства в ветеринарии. – М. Колос, 1977].

Недостатком известных препаратов являются: высокие лечебные дозы, отсутствие антимикотического действия, побочное токсико-аллергическое действие, вызывающее зуд и покраснение в области глаз и беспокойство животных, что приводит к необходимости дополнительного противоаллергического лечения, а также низкая эффективность, выражающаяся в длительном сроке лечения – от 3-х до 6-ти месяцев.

Известно изобретение по патенту РФ № 2423131 «Средство для лечения заболеваний в ветеринарии на основе соли фосфония», сущностью является средство для лечения глазных заболеваний в ветеринарии, включающее действующее вещество и фармацевтически приемлемый носитель, отличающееся тем, что действующим веществом является н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид в концентрации 0,001 вес.%. Средство для лечения глазных заболеваний по п.1, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемый носитель представляет собой вазелин: ланолин безводный (9:1) или бидистиллированную воду.

Недостатком известного технического решения является частое раздражение глаз при использовании в ветеринарии.

Известны антибактериальные, противогрибковые и антипаразитарные свойства н-гексадецилтрифенилфосфоний бромида, как таковые [Галкина И.В, Тудрий Е.В., Бахтиярова Ю.В., Егорова С.Н., Галкин В.И. Синтез, строение и исследование

биологической активности солей фосфония / В сб.: Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. – Казань, 2008. – С.23]; [Pat. JP 2002308713, publ. 23.10.2002]; [Pat.JP 2005060332, publ. 10.03.2005]; [Pat.JP 2000316701, publ. 21.11.2003]. В известных технических решениях показана

5 эффективность н-гексадецилтрифенилфосфоний бромида в отношении возможности лечения животных с заболеванием глаз, вызванных воздействием патогенной микрофлоры – экзогенными или эндогенными инфекционными факторами, приводящим к помутнению роговицы глаза животного. В заявленном техническом решении н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид использован как компонент

10 противовоспалительного средства.

Из исследованного уровня техники выявлен 4,6-дихлорбензофуроксан [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4_6-Dichlorobenzofuroxan], [Патент US № 4754040, „Method for preparing explosive compounds“]. Антимикробная активность 4,6-дихлорбензофуроксана приведена в таблице 1.

15 Из исследованного уровня техники выявлен котовник кошачий или кошачья мята (на латыни *Nepeta cataria*) – многолетнее травянистое растение, вид рода Котовник семейства Яснотковые. В надземной части до 3% находится эфирное масло, основным компонентом которого является непеталактон, аскорбиновая кислота, дубильные вещества, гликозиды, сапонины. В состав эфирного масла также входят карвакрол,

20 пулегон, цитраль, лимонен, дипентен, гераниол, цитранеллол, инерол и нектон [<https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/649032?>]. Котовник кошачий обладает противовоспалительным и болеутоляющим свойствами [<https://polzavred-edi.ru/kotovnik-lechebnye-svoystva-i-protivopokazaniya/>].

Техническим результатом заявленного технического решения является расширение арсенала средств указанного назначения путем разработки противовоспалительного средства для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита

25 в ветеринарии в виде глазных капель и мази, обладающих:

- низкими лечебными дозами действующих веществ,
- противовоспалительным действием,
- 30 – обезболивающим действием.

Сущностью заявленного технического решения является противовоспалительное средство для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита в ветеринарии, **содержащее** н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид, 4,6-дихлорнитробензофуроксан, спиртовую настойку котовника кошачьего, лидокаина

35 гидрохлорид, фармацевтически приемлемый носитель, при следующем соотношении компонентов, вес. %: н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид – 0,0000001; 4,6-дихлорбензофуроксан – 0,0001; спиртовая настойка котовника кошачьего – 0,5; лидокаина гидрохлорид – 0,5; фармацевтически приемлемый носитель – остальное.

Противовоспалительное средство по п.1, характеризующееся тем, что выполнено в виде

40 капель, при этом фармацевтически приемлемый носитель представляет собой искусственную слезу состава, вес. %: гипромеллоза 0,3, бензалкония хлорид 0,01, динатрия эдетат 0,1, натрия хлорид 0,2, натрия фосфат однозамещенный двуводный 0,35, натрия фосфат двузамещенный 12-водный 2,4, остальное вода.

Противовоспалительное средство по п.1, характеризующееся тем, что выполнено в виде

45 мази, при этом фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь, вес. частей: вазелин : ланолин безводный = 1 : 9.

Далее заявителем приведено описание заявленного технического решения.

Заявленное противовоспалительное средство может быть выполнено в виде капель

и в виде мази и состоит из следующих компонентов:

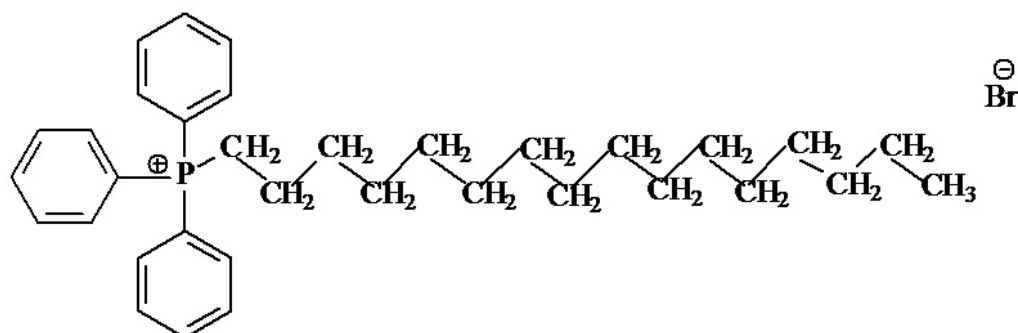
- н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид в концентрации 0,0000001 вес.%;
- 4,6-дихлорбензофуроксан в концентрации 0,0001 вес.%;
- спиртовая настойка котовника кошачьего в концентрации 0,5 вес.%;
- лидокаина гидрохлорид в концентрации 0,5 вес.%;
- фармацевтически приемлемый носитель – остальное.

В качестве фармацевтически приемлемого носителя могут быть использованы, например:

- искусственная слеза (для капель),
- смесь в соотношении, вес. частей: вазелин : ланолин безводный = 1 : 9 (для мази).

Далее заявителем приведено более подробное описание действующих веществ и их получение.

Соль фосфония – н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид формулы I

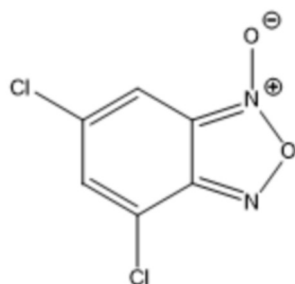


I

обладает высокой бактерицидной и антимикотической активностью [<https://science-education.ru/ru/article/view?id=20121&>].

Получение н-гексадецилтрифенилфосфоний бромида (формулы I) проводили по методике, описанной в [Старкс Ч.М. Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение / Ред. Ч.М.Старкс. М.: Химия, 1991.- 157с.].

4,6-дихлорбензофуроксан формулы II:



II

обладает антимикробным действием (см. Таблицу в Примере 5).

Получение 4,6-дихлорбензофуроксана (формулы II) проводили по методике, описанной в [патент US № 4754040 «Method for preparing explosive compounds»].

Котовник кошачий или кошачья мята (на латыни *Nepeta cataria*) – обладает противовоспалительным и болеутоляющим свойствами [<https://polzavred-edu.ru/kotovnik-lechebnye-svojstva-i-protivopokazaniya/>].

Получение спиртовой настойки котовника кошачьего проводили следующим образом: 50 г сухого котовника кошачьего или 100 г свежего котовника кошачьего высыпают в емкость из темного стекла, заливают 0,5 л этилового спирта с концентрацией 70% и тщательно перемешивают. Герметично закрывают банку и ставят в темное место на

14 суток. Ежедневно, не открывая емкость, содержимое взбалтывают. По истечению 2 недель настойку открывают, фильтруют, переливают в чистую емкость. Для целей заявленного изобретения берут 0,5 вес.% приготовленной настойки.

Лидокаина гидрохлорид является товарным продуктом [https://www.vidal.ru/drugs/lidocaine_hydrochloride__5167?]. Лидокаина гидрохлорид является местноанестезирующим средством для терминальной, инфильтрационной и проводниковой анестезии.

Искусственная слеза является товарным продуктом [<https://apteka.ru/product/defislez-0003ml-kapli-glaznye-10-ml-5e3279f0ca7bdc0001935826/>].

Вазелин является товарным продуктом [<https://apteka.ru/kazan/preparation/vazelin/>] и выпускается, например, по ГОСТ 3582-84.

Ланолин безводный является товарным продуктом [<https://www.ozon.ru/product/lanolin-bezvodnyy-250-gr-534183504/?sh=NztHiHCChA>].

Заявленное изобретение иллюстрируется следующими примерами осуществления, которые, однако, не ограничивают объем патентных притязаний заявителя.

В примере 1 приведен способ получения заявленного средства в виде капель.

В примере 2 приведён способ получения заявленного средства в виде мази.

В примере 3 приведено изучение кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия смеси основных действующих веществ формулы I и II в виде капель и мази в различных концентрациях.

В примере 4 приведено изучение раздражающего действия на слизистую оболочку глаз основных действующих веществ – н-гексадецилтрифенилфосфоний бромида и 4,6-дихлорбензофуросана.

В примере 5 приведено изучение антимикробного действия всех четырех действующих веществ заявленного средства на штаммах бактерий и грибов.

В примере 6 приведено лечение экспериментального диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита у кроликов.

Пример 1. Приготовление заявленного средства в виде глазных капель.

Для приготовления, например, 100 мл заявленного средства в виде глазных капель отмеряют расчетное количество свежеперегнанной бидистиллированной воды для инъекций в стеклянный лабораторный стакан, включают автоматическую мешалку.

Поочередно взвешивают и последовательно многократно растворяют методом многократных разведений расчетное количество действующего вещества формулы I н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид до концентрации 0,0000001 вес.%, и действующего вещества формулы II 4,6-дихлорбензофуросана до концентрации 0,0001 вес.%. Смесь тщательно перемешивают при комнатной температуре, например, 20 °С.

Затем в полученный раствор добавляют при перемешивании при комнатной температуре спиртовую настойку котовника кошачьего 0,5 вес.%, лидокаина гидрохлорид 0,5 вес.%, затем добавляют фармацевтически приемлемый носитель, например, искусственную слезу Дефислез – до 100 вес.%.
Смесь тщательно перемешивают. Отбирают пробу для анализа.

После получения положительного результата анализа раствор фильтруют через фильтр, например, с диаметром пор 0,2 мкм.

В асептических условиях разливают фильтрованный раствор, например, по 5,2 мл и укупоривают пипеткой-капельницей и крышкой.

Получают заявленное средство в виде глазных капель, которое представляет собой прозрачную жидкость без цвета и запаха.

Концентрации действующих веществ, приведенные в Примере 1, включены в формулу изобретения.

Пример 2. Приготовление заявленного средства в виде глазной мази.

Берут 0,0001 г н-гексадецилтрифенилфосфоний бромида (I) и 0,1 г 4,6-дихлор-бензофураксана (II) и в стерильных условиях растирают в ступке со 100 г стерильной основы для глазных мазей (вазелин : ланолин безводный в соотношении, вес.ч., 9:1) до

однородной массы. Далее из ступки извлекают 1 г массы и смешивают с 989 г смеси вазелин : ланолин безводный в соотношении, вес.ч., 9:1. Получают вазелин-ланолиновую массу, содержащую действующие вещества I и II.

Берут 5 г спиртовой настойки котовника кошачьего, смешивают с 5 г лидокаина гидрохлорида и добавляют полученную смесь в вазелин-ланолиновую массу, содержащую действующие вещества I и II. Получают мазь.

Мазь тщательно перемешивают до однородного состояния с помощью механической мешалки и фасуют в стерильных условиях в алюминиевые тубы.

Пример 3. Изучение кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия смеси действующих веществ I и II.

Проведено изучение кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия смеси основных действующих веществ заявленного средства – н-гексадецилтрифенилфосфоний бромида (I) и 4,6-дихлорбензофураксана (II).

Эксперименты проведены на кроликах (6 особей обоего пола породы «советская шиншилла») на кафедре общей и частной хирургии Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Участки кожи 5х5 см за день до эксперимента тщательно обрабатывали антисептиками (0,1% раствор хозяйственного мыла, в качестве ополаскивателя использовали 4% настой ромашки аптечной) и выстригали шерсть на спине слева и справа от позвоночника. В день эксперимента очищенные участки кожи обезжиривались 70% этиловым спиртом.

Для изучения кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия обезжиренные участки кожи многократно обрабатывались испытуемой смесью двух действующих веществ в различных концентрациях, вес. %:

- формулы I в концентрации 0,000001 и формулы II в концентрации 0,001,
- формулы I в концентрации 0,0000001 и формулы II в концентрации 0,0001.

Контролем (для сравнения) служила дистиллированная вода.

Реакцию кожи регистрировали через определенные промежутки времени в течение каждого дня, в среднем 5 раз в день и оценивали с симметричным участком кожи того же животного, где была нанесена дистиллированная вода. Наблюдение вели в течение 7 дней. [ГОСТ 12.1.007. Вредные вещества, Классификация и общие требования безопасности; Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О., Ставчанский И.И. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина, 1978, 184 С.].

В результате можно сделать вывод, что в период наблюдения за кожными эффектами действия смеси соединений формулы I и II различных концентраций функциональных и морфологических нарушений кожи (эритем, отеков, трещин, изъязвлений, изменения местной температуры) отмечено не было. Кожно-резорбтивных (системных) эффектов также не отмечено.

Таким образом, поскольку эксперименты показали отсутствие кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия с меньшими концентрациями соединений формулы I (0,0000001 вес. %) и формулы II (0,0001 вес. %), поэтому в формулу изобретения включены указанные концентрации.

Пример 4. Изучение раздражающего действия на слизистую оболочку глаз смеси действующих веществ I и II.

Проведено изучение раздражающего действия на слизистую оболочку глаз смеси основных действующих веществ заявленного средства - н-гексадецилтрифенилфосфоний бромида (I) и 4,6-дихлорбензофураксана (II).

Эксперименты проведены на кроликах (по 6 особей обоего пола породы «советская шиншилла» для капель и для мази) на кафедре общей и частной хирургии Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

В конъюнктивальный мешок правого глаза кролика стерильной стеклянной палочкой закладывалась мазь или закапывались стерильной пипеткой однократно смеси действующих веществ формулы I и II в тех же концентрациях, что и в Примере 3. Левый глаз служил в качестве контроля (вводилась дистиллированная вода 0,05 мл). Во всех случаях после внесения испытуемых соединений слезно-носовой канал прижимали у внутреннего угла глаза на 1 минуту. Наблюдение за состоянием слизистой оболочки и прозрачностью роговицы проводили в течение 1 недели [ГОСТ 12.1.007. Вредные вещества, Классификация и общие требования безопасности; Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О., Ставчанский И.И. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина, 1978, 184 С.].

В результате можно сделать вывод, что местных раздражающих эффектов на слизистую оболочку глаз и резорбтивных (системных) эффектов у соединения формулы I и соединения формулы II в указанных концентрациях не отмечено.

Таким образом, поскольку эксперименты показали отсутствие местных раздражающих эффектов на слизистую оболочку глаз и резорбтивных (системных) эффектов с меньшими концентрациями соединений формулы I (0,0000001 вес.%) и формулы II (0,0001 вес.%), поэтому подтверждено включение в формулу изобретения указанных концентраций.

Пример 5. Изучение антимикробной активности заявленного средства и их составных компонентов.

Антимикробное (антибактериальное и антимикотическое) действие заявленного средства изучили на примере действия составляющих его компонентов на различные штаммы бактерий и грибов.

Одновременно провели опыты сравнения действия на изучаемые бактерии и грибы отдельных соединений, входящих в состав средства, их смесей, а также для сравнения взяты известные противомикробные средства – хлоргексидин и нитрофунгин, как показано в Таблице.

В работе использовали музейные штаммы кафедры микробиологии Казанской государственной медицинской академии: E. Coli, B. Cereus, Ps. Aeruginosa, S. Aureus и Candida albicans.. [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. – М.: Медицина, 1971, – 245 с]. Суточная культура стандартизовали до оптической плотности 0,5 по МакФарланду (10^8 КОЕ/мл). Чашки Петри с питательной средой заражались культурой с использованием тампона.

Для изучения антимикробных свойств в питательную среду каждой чашки, заселенную микроорганизмами, вносили 5 капель исследуемого соединения или их смесей и наблюдали за зоной роста патогенов.

Чашку хранили в термостате в течение 5 дней при температуре 29-30 °С, постоянно следя за процессом роста колоний. Делали описание культуральных и морфологических признаков колоний в каждой чашке Петри.

Результаты измерения антимикробной (антибактериальной и антимикотической)

активности исследуемых соединений, взятых в заявленном соотношении, приведена в Таблице, где:

ДХБФ – 4,6-дихлорбензофуросан,

н-ГДТФФБ – н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид,

СНКК – спиртовая настойка котовника кошачьего,

ЛГ – лидокаин гидрохлорид.

Таблица. Антимикробная активность исследуемых соединений

№	Соединение	Величина зоны задержки роста, d (мм)				
		<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
1	ДХБФ	22±5	30±3	17±5	21±3	24±1
2	н-ГДТФФБ	16±3	21±1	12±3	22±1	26±4
3	СНКК	8±1	9±2	7±1.5	11±3	8±3
4	ЛГ	5±1	6±1	0	6±1	7±3
5	ДХБФ + н-ГДТФФБ	23±4	26±4	13±1	19±3	25±4
6	ДХБФ + н-ГДТФФБ + СНКК	23±3	25±1	16±3	21±4	25±4
7	ДХБФ + н-ГДТФФБ + СНКК + ЛГ	23±2.5	25±1.5	15±2	22±1	24±3
8	Хлоргексидин (сравнение)	14±2	11±3	10±3	17±3	15±1
9	Нитрофунгин (сравнение)	-	-	-	-	15±4

Из данных, приведенных в Таблице, можно сделать вывод, что действующие вещества 4,6-дихлорбензофуросан, н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид, входящие в состав заявленного средства, их смеси, а также смесь всех четырех действующих веществ обладают антимикробной (антибактериальной и антимикотической) активностью по отношению ко всем исследуемым микроорганизмам (опыты 1, 2, 5, 6, 7).

Спиртовая настойка котовника кошачьего и лидокаин гидрохлорид имеют более низкую антимикробную активность (опыты 3, 4).

Отдельные соединения сравнения хлоргексидин и нитрофунгин обладают еще меньшей активностью по отношению к исследуемым микроорганизмам по сравнению с заявленными действующими веществами (опыты 8 и 9).

Пример 6. Использование заявленного средства для лечения экспериментального диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита у кроликов.

Эксперименты проведены на кроликах (по 6 особей обоего пола породы «советская шиншилла» для капель и для мази) на кафедре общей и частной хирургии Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Диффузный катаральный кератит и катаральный конъюнктивит воспроизводился путем наложения на роговицу фильтровальной бумаги, смоченной 25%-м водным раствором аммиака. Лечение начинали на 3 сутки после воспроизведения клинической картины заболеваний.

Для лечения брали состав капель и мази с концентрациями, включенными в формулу изобретения.

Глазные капли закапывали стерильной пипеткой по 1-2 капли, мазь закладывали стерильной стеклянной палочкой в конъюнктивальный мешок однократно. Затем делали перерыв от 3-х до 4-х недель.

После этого при необходимости курс лечения может быть повторен.

В результате можно сделать следующий вывод.

В течение первых дней после начала лечения наблюдалась легкая гиперемия сосудов конъюнктивы век, блефароспазм, васкуляризация поверхностных конъюнктивальных сосудов. Слезотечение, наблюдавшееся в первые сутки, сменилось в дальнейшем слизисто-гнойным отделяемым.

Через неделю уменьшилась гиперемия конъюнктивы, исчез отек. Истечения из глаз

прекратились. Наблюдалось рассасывание инфильтрата. Сосуды роговицы постепенно облитерировались и рассасывались.

Через две недели произошло полное излечение глаз у всех кроликов.

При этом в начале эксперимента кролики вели себя беспокойно, дергали головой.

5 После начала лечения поведение кроликов стало спокойным, дерганье головой не наблюдалось, из чего заявитель делает логический вывод, что заявленное средство обладает, помимо противовоспалительного, обезболивающим действием.

Таким образом, экспериментальные исследования показали, что заявленное средство в виде капель и мази проявляет эффективное противовоспалительные и обезболивающее
10 действие при лечении диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита в низких лечебных дозах. При этом применение капель и мази не вызывает беспокойство у животного.

Таким образом, **из изложенного выше можно сделать вывод, что заявителем достигнут заявленный технический результат, а именно:** расширен арсенал средств заявленного
15 назначения путем разработки противовоспалительного глазного средства в виде глазных капель и мази для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита в ветеринарии, обладающего:

- низкими лечебными дозами действующих веществ,
- противовоспалительным действием благодаря подобранному заявителем сочетанию
20 действующих веществ формулы I, II и котовника кошачьего,
- обезболивающим эффектом благодаря введению в состав средства лидокаина гидрохлорида и котовника кошачьего.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «новизна», предъявляемому к изобретениям, т.к. из исследованного уровня техники не выявлено средство,
25 обладающее совокупностью заявленных в формуле изобретения признаков.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «изобретательский уровень», предъявляемому к изобретениям, т.к. заявленное техническое решение не следует явным образом для специалиста в данной области техники, кроме этого, заявленное техническое решение не только является не очевидным для специалиста, но
30 и позволяет разрешить, казалось бы, не разрешимые в принципе задачи, а именно – низкую концентрацию действующих веществ и при этом одновременно высокую противовоспалительную эффективность и обезболивающий эффект при низком временном диапазоне полного излечения животных.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «промышленная
35 применимость» предъявляемому к изобретениям, т.к. может быть изготовлено с использованием известного оборудования и известных реактивов.

(57) Формула изобретения

1. Противовоспалительное средство для лечения диффузного катарального кератита
40 и катарального конъюнктивита в ветеринарии, содержащее н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид, 4,6-дихлорнитробензофуроксан, спиртовую настойку котовника кошачьего, лидокаина гидрохлорид, фармацевтически приемлемый носитель при следующем соотношении компонентов, вес.%:

45	н-гексадецилтрифенилфосфоний бромид	0,0000001
	4,6-дихлорбензофуроксан	0,0001
	спиртовая настойка котовника кошачьего	0,5
	лидокаина гидрохлорид	0,5
	фармацевтически приемлемый носитель	остальное

2. Противовоспалительное средство по п.1, отличающееся тем, что выполнено в виде капель, при этом фармацевтически приемлемый носитель представляет собой искусственную слезу состава, вес. %: гипромеллоза 0,3, бензалкония хлорид 0,01, динатрия эдетат 0,1, натрия хлорид 0,2, натрия фосфат однозамещенный двуводный 0,35, натрия фосфат двузамещенный 12-водный 2,4, остальное - вода.

3. Противовоспалительное средство по п.1, отличающееся тем, что выполнено в виде мази, при этом фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь, вес.ч.: вазелин : ланолин безводный = 1:9.

10

15

20

25

30

35

40

45