

**ЙОДОМИДОЛ - ЛЕЧЕБНЫЙ ПРЕПАРАТ,
ОБЛАДАЮЩИЙ БАКТЕРИЦИДНЫМ И ВИРУЛИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
(выдержки из патентной документации)**

Патент Российской Федерации

Номер патента: 2130312
Класс(ы) патента: А61К33/18, А61К33/00
Номер заявки: 96103438/13
Дата подачи заявки: 01.03.1996
Дата публикации: 20.05.1999

Авторы (патентообладатели):

Ильин Александр Иванович (KZ);
Божков Евгений Алексеевич (KZ);
Борисов Павел Георгиевич (KZ);
Красюк Александр Михайлович (KZ);
Саркесян Альберт Артушович (KZ)

Формула изобретения:

1. Лечебный препарат, обладающий бактерицидным и вирулицидным действием, содержащий йод, йодид калия или натрия, синтетический водорастворимый полимер и воду, отличающийся тем, что дополнительно содержит природные полисахариды и моно-, олигосахариды при следующем соотношении компонентов, г/л:

Йод - 6 - 10

Йодид калия или натрия - 9 - 15

Синтетический водорастворимый полимер - 2 - 4

Природные полисахариды и моно-, олигосахариды - 80 - 120

Вода - Остальное

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что дополнительно содержит микроэлементы, например цинк, марганец, железо, медь, кобальт, в количестве 0,1 г/л в сумме.

Суть изобретения (использование):

ветеринария, а именно - для борьбы с инфекционными заболеваниями животных. Предлагаемый антимикробный, антивирусный лечебный препарат для лечения животных содержит в качестве активного вещества йод, йодид калия или натрия, синтетический водорастворимый полимер, а также природные полимеры, моно- и олигосахариды. Предпочтительным является введение в состав микроэлементов необходимых для нормальной жизнедеятельности организма животных.

Описание изобретения:

Изобретение относится к области ветеринарии, конкретно к лекарственным препаратам, обладающим широким спектром антимикробного действия, оказывающим влияние как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. Может быть использовано для борьбы с инфекционными заболеваниями животных.

Сходные по составу препараты:

Известен фармацевтический препарат для лечения инфекционных заболеваний животных, который содержит 20-60% **йодофора** в воде и вододиспергируемый носитель. В качестве йодофора препарат содержит комплекс йода с поливинилпирролидоном.

Недостатком данного препарата является то, что его можно использовать только для наружного применения, что значительно снижает его лечебный эффект (Заявка ЕПВ N 0259078, кл. А 61 К 33/18, 1988).

Известен препарат для лечения эндотермитов у коров "Йодгликол", содержащий йодоформ, карбохолин, диметилсульфоксид, воду дистиллированную и пропиленгликоль.

Невозможность применения препарата в инъекционной форме снижает эффективность лечения (Червяков Д.К., Евдокимов П.Д., Вишкер А.С., Лекарственные средства в ветеринарии: Справочник. - 2-е издание. - М.: Колос, 1977. - С. 240 - 247).

Известен также Антимикробный лечебный препарат, содержащий 1 - 40% трийодидов, 1,2,3- триалкилбензимидазолия и 60-99% поливинилпирролидона. Препарат вводят подкожно, внутривенно и внутримышечно при дисперсиях молодняка, маститах и эндометритах коров.

Однако данный препарат является достаточно токсичным (Патент России N 2033164, кл. А 61 К 33/18; 31/79, 1995).

Известен препарат для заживления ран, содержащий 50-90% сахара, 0,5 -10% комплекса йода с повидоном; 1 - 20% воды и, возможно, 0,1 - 5% агента для придания соответствующей консистенции и устойчивости, например, полисахарида или его производного.

Недостатком препарата является то, что препарат предназначен только для наружного применения (ЕПВ заявка N 0258761, кл. А 61 К 33/18, 1988).

В качестве антимикробных препаратов широко используются антибиотики, в свое время сделавшие переворот в лечении инфекционных заболеваний. Однако существенным недостатком антибиотиков является привыкание к ним болезнетворных микроорганизмов. По отношению к вирусам антибиотики оказались абсолютно безвредными (Сюрин В.Н. и др. Ветеринарная вирусология/В.Н.Сюрин, Р.В. Белоусова, Н.В.Фомина. - М.: Колос, 1984. - 376 с.).

Антимикробные препараты, содержащие в качестве действующего начала йод, в отличие от антибиотиков не вызывают привыкания к ним патогенных микроорганизмов.

Широко распространены в практике такие антимикробные препараты, как **настойка йода** 5 и 10% концентрации по йоду, раствор Люголя, содержащий 5% йода, йодопирон, содержащий 0,1, 0,5 и 1% йода и 0,9, 4,5 и 9% синтетического полимера - поливинилпирролидона (Ветеринарные препараты: справочник /Сост. Л.П. Малинин и др.; Под ред. А.Д.Третьякова - М.: Агропромиздат, 1988. - 319 с.). полимера - поливинилпирролидона (Ветеринарные препараты: справочник /Сост. Л. П.Малинин и др.; Под ред. А.Д.Третьякова - М.: Агропромиздат, 1988. - 319 с.).

Однако перечисленные препараты являются токсичными.

Наиболее близкими по технической сущности и достигаемому результату к предполагаемому антимикробному лекарственному средству является препарат "Йодиол" (Лекарственные средства в ветеринарии: Справочник /Сост. Д.К.Червяков и др. - М.: Колос, 1977. - С 242).

Йодиол представляет собой антимикробный лекарственный препарат, содержащий йод - 0,1%, йодид калия - 0,3%, синтетический водорастворимый полимер - поливиниловый спирт - 9%, а остальное приходится на воду. В результате химического взаимодействия образуется комплексное соединение йода и поливинилового спирта. Поливиниловый спирт - это высокомолекулярный монофункциональный лиганд, в данном случае выполняющий роль полимерной матрицы.

Раствор йодиола применяют перорально, высшая разовая доза в пересчете на йод составляет 0,002 г на 1 кг массы животного, суточная доза - 0,008 г на 1 кг массы животного.

Недостатками данного препарата является его высокая токсичность за счет того, что поливиниловый спирт, выполняющий роль полимерной матрицы, является синтетическим полимером и не подвержен при попадании в организм животного биодеструкции. Кроме того, виниловый спирт достаточно слабо взаимодействует с йодом, и, при введении препарата в

кровь животного образующееся комплексное соединение легко распадается и теряет свои терапевтические свойства.

Актуальность изобретения:

Поиск новых лекарственных средств с широким спектром действия и малой токсичностью является актуальной задачей. Перспективными являются йодсодержащие препараты, в которых йод связан с полимерной матрицей и низкомолекулярными лигандами; такие препараты описаны (патент RU N 2033164, 1995, кл. А 61 К 33/18; заявка ЕПВ N 0258761, 1988, кл. А 61 К 33/18).

Также важнейшей проблемой остается химиотерапия вирусных инфекций, поскольку необходимо найти препарат, способный поражать вирус внутри зараженной им клетки, не повреждая, не убивая, не отравляя при этом саму клетку, т.е. это должны быть препараты, которые не являются чужеродными для организма животного. В качестве таких препаратов используют интерферон - продукт клеток, белок, 5-бромуридин, 6-азоуридин - аналоги азотистого основания уридина, входящие в состав нуклеиновых кислот (Сюрин В.Н. и др. Ветеринарная вирусология /В.Н.Сюрин, Р.В.Белоусова, Н.В. Фомина. - М: Колос, 1984. - 376 с.).

Настоящее изобретение призвано решить задачу по созданию нового лекарственного средства, обладающего широким спектром антимикробного действия, оказывающего влияние как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. Кроме того, лекарственное средство должно обладать также вирулицидной активностью, должно иметь низкую токсичность, быть достаточно эффективным и применяться в виде инъекций.

Предлагаемое антимикробное лекарственное средство для лечения животных содержит в качестве активного вещества йод 6 -10 г/л, йодид калия или натрия 9 - 15 г/л, синтетический водорастворимый полимер 2 - 4 г/л и дополнительно содержит природные моно-, олиго- и полисахариды в количестве 80 - 120 г/л, они выполняют роль полимерной матрицы, остальное приходится на воду. Заявленное антимикробное лекарственное средство может содержать в своем составе микроэлементы, такие как цинк, марганец, железо, медь, кобальт в количестве 0,1 г/л в сумме.

Предметом изобретения является также то, что заявленное антимикробное лекарственное средство проявляет вирулицидную активность.

Важнейшим отличительным признаком заявляемого изобретения является то, что авторы предлагают в качестве полимерной матрицы использовать не синтетические полимеры, а природные - углеводы, такие как моно-, олиго-, полисахариды.

Углеводы широко распространены в природе и участвуют во всех процессах жизнедеятельности организма, одновременно выполняя различные функции: энергетическую, пластическую (некоторые виды углеводов входят в состав мембран клеток и тканей нуклеиновых кислот и гликопротеидов, участвуют в синтезе липидов, ферментов и аминокислот), резервную (углеводы являются запасными питательными веществами: крахмал, ламинарии, гликоген), защитную (вязкие секреты и слизи), регуляторную (клетчатка - обеспечивает перистальтику кишечника, ферменты - гексокиназа, гормоны - инсулин и адреналин), специфическую (проведение нервных импульсов, образование антител, иммунитета) (Березов Т. Т. , Коровкин Б.Ф. Биологическая химия / Под. ред. С.С.Дебова. - М.: Медицина, 1983. - 752 с.).

Из вышесказанного следует, что высокомолекулярные углеводы не являются чужеродными для живого организма и не являются инертными, поскольку под действием ферментов в организме подвергаются биодеструкции до низкомолекулярных соединений.

Неожиданным свойством лекарственного средства оказалась его высокая противовирусная активность. Это связано с тем, что входящие в состав средства моно- и олигосахариды, а также образующиеся в процессе биодеструкции полисахаридов моносахариды образуют комплексные соединения с йодом, обеспечивают его транспорт внутрь клетки и в процессе обмена углеводов блокируют активные центры ферментных систем и тем

самым вызывают гибель вирионов и нарушают механизм размножения вирусов вне и внутри клетки.

Введение в состав предлагаемого антимикробного лекарственного средства жизненно важных макро- и микроэлементов вызвано потребностями практической ветеринарии. В частности, недостаток железа вызывает анемию, цинка - задержку роста, внутриутробную смертность, марганца - задержку роста, нарушение развития, изменения в костях, меди - анемию, задержку роста, усвоения железа, изменение белкового обмена и др., недостаток кобальта - анемию, потерю массы, снижение синтеза витамина В12, йода - нарушение функции щитовидной железы, нарушение энергетического обмена.

Таким образом, предлагаемое средство является в некотором смысле универсальным, поскольку:

- + является антимикробным средством широкого действия, действующим как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии;
- + в качестве активного вещества содержит йод, который наряду с широким антимикробным действием не вызывает привыкания к нему микроорганизмов;
- + в качестве высокомолекулярных соединений, выполняющих роль полимерной матрицы, содержит природные углеводы - полисахариды;
- + моно-, олиго- и полисахариды взаимодействуют с йодом, образуя прочные комплексные соединения, обеспечивая транспортировку йода к месту поражения в организме, а также за счет прочности комплексных ассоциатов снижается токсичность йода;
- + олиго- и полисахариды подвержены в организме биодеструкции до моносахаридов, которые также образуют с йодом соединения и обеспечивают, наряду с олиго- и полисахаридами, транспорт йода;
- + присутствие микроэлементов, таких как железо, цинк, марганец, кобальт, наряду с йодом, оказывает благотворное влияние на организм животного;
- + важным достоинством заявляемого лекарственного средства является его вирулицидная активность;
- + предлагаемое лекарственное средство оказывает быстрое воздействие;
- + лекарственное средство достаточно применять один раз в сутки, в связи с тем, что довольно высокий процент его связывается с белками сыворотки крови, то в организме длительное время сохраняется терапевтическая концентрация;
- + в отличие от антибиотиков не вызывает привыкания к нему микроорганизмов.

Предлагаемое антимикробное лекарственное средство названо условно йодомидол. Это водный раствор зеленовато-синего цвета молекулярных и ионных комплексов йода с ассоциатами синтетических водорастворимых полимеров и природных моно-, олиго- и полисахаридов. С температурой плавления, равной - 1,4оС, плотностью 1,0402 г/см³, вязкостью 6,0 - 8,0 м²·с⁻¹, массовая доля сухих веществ - не менее 20%, зольность - не более 0,2%. Лекарственное средство - йодомидол имеет значение рН 6 - 7, а все компоненты его растворены в изотоническом растворе хлорида натрия. Йодомидол малотоксичен, и животные его хорошо переносят в дозах, в несколько раз превышающих терапевтические.

Поскольку йодомидол обладает широким спектром антимикробного действия, он активен в отношении стрептококков, стафилококков, сальмонелл, пастерелл, колибактерий и других. Его применяют при лечении парагриппа, ринотрахеита крупного рогатого скота, болезни Ауески, эктимы, бронхопневмонии, диареи молодняка сельскохозяйственных, оспы овец, чумы собак.

Антимикробное лекарственное средство - йодомидол применяют для крупных животных: внутривенно, внутримышечно и подкожно; для мелких животных: внутривенно и подкожно. Не рекомендуется вводить его в жировую ткань.

Способ получения заявляемого лекарственного средства основан на реакциях комплексообразования йода с полифункциональными низко- и высокомолекулярными лигандами.

Изучение бактерицидных свойств, антивирусных свойств, токсичности, определение терапевтической дозы заявляемого лекарственного средства проводились на лабораторных животных: кроликах и мышах и в промышленных условиях на овцах, свиньях и крупном рогатом скоте. При применении йодомидола для лечения мелких сельскохозяйственных животных или молодняка его можно разбавлять физиологическим раствором и, наоборот, для крупных сельскохозяйственных животных йодомидол может быть более концентрированным по каждому компоненту. То есть, состав заявляемого лекарственного средства может колебаться в широких пределах, однако во всех случаях животным вводится эффективная в пересчете на йод доза.

Все испытания на животных проводились в соответствии с нормативными и методическими документами, утвержденными Министерством здравоохранения СССР, ВАСХНИЛ, Главным управлением ветеринарии Госагропрома СССР. Следует также отметить, что при физико-химических и биохимических исследованиях заявляемого лекарственного средства применяли методы, утвержденные ГФ XI СССР (Государственная фармакопея СССР /Минздрав СССР. - XI изд. Выпуск 1: Общие методы анализа. - М.: Медицина, 1987. - 336 с.).

Содержание железа, марганца, цинка, кобальта, меди в крови, молоке, тканях подопытных животных и в кормах - методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Количество йода в крови, молоке, тканях подопытных животных и в кормах определяли по методике, описанной в ГФ XI СССР, с. 183.

Статистическую обработку результатов физико-химических экспериментов и биологических испытаний проводили по методикам, описанным в ГФ XI СССР, с. 199-251.

Нижеследующие данные и примеры являются иллюстративным воплощением изобретения, но без его ограничения ими.

Токсичность йодомидола проверялась, в частности, на мелких сельскохозяйственных животных. После введения его в кровь животных йодомидола при вскрытии их не было отмечено характерного для действия всех йодсодержащих препаратов геморрагического отека легких, явления пневмонии и псевдомембранозных наложений в воздухоносных путях. В месте введения йодомидола не обнаружено гематом и тромбов. При внутримышечном введении йодомидол быстро рассасывается. Из полученных данных видно, что токсичность йодомидола более чем на порядок ниже токсичности известных йодсодержащих препаратов, разрешенных к пероральному применению Государственной фармакопеей и наставлениями по применению ветеринарных препаратов.

Эффективную дозу препарата ЕД50 определяли по методике, описанной в ГФ СССР XI, с. 242-251.

Для оптимальных составов она составила в пересчете на йод 0,0008 г на 1 кг массы животного, или 0,1 мл на 1 кг массы.

Заявляемое лекарственное средство не обладает пирогенными свойствами. Исследование крови подопытных животных на содержание йода и йодида показывает, что избыток йода и йодида калия полностью выводится из организма в течение двух суток, а некоторое увеличение частоты дыхания можно объяснить стрессом, естественном при любых инъекциях.

Бактериологические исследования йодомидола проводили на культурах *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* и *Salmonella dublin*. В стеклянную пробирку вносили 1 мл 0,250 млрд. микробной взвеси культуры в 1 мл физиологического раствора по стандарту мутности и прибавляли 1 мл йодомидола в разведении водой по объему 1 : 1. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 30 минут, затем ее высевали в чашки Петри на питательные среды и инкубацией 24 часа при 37°C.

Для подтверждения заявленных в формуле соотношений компонентов приведены используемые при проведении испытаний составы.

I. Йод кристаллический - 6 г/л

Калия (натрия) йодид - 9 г/л

Водорастворимый синтетический полимер - 2 г/л

Природные моно-, олиго- и полисахариды - 80 г/л

Вода - остальное

II. Йод кристаллический - 8 г/л

Калия (натрия) йодид - 12 г/л

Водорастворимый синтетический полимер - 3 г/л

Природные моно-, олиго- и полисахариды - 100 г/л

Вода - остальное

III. Йод кристаллический - 10 г/л

Калия (натрия) йодид - 15 г/л

Водорастворимый синтетический полимер - 4 г/л

Природные моно-, олиго- и полисахариды - 120 г/л

Вода - остальное

IV Йод кристаллический - 8 г/л

Калия (натрия) йодид - 12 г/л

Водорастворимый синтетический полимер - 3 г/л

Природные моно-, олиго- и полисахариды - 100 г/л

Микроэлементы: цинк, кобальт, марганец, железо, медь - 0,1 г/л в сумме

Вода - остальное

Анализ данных показывает, что новое лекарственное средство - йодомидол - полностью бактерициден по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* и *Salmonella dublin* в разведениях от 1:1 до 1:100 - 1:200. Йодиол и йодопирон - препараты, выбранные для сравнения, при равной концентрации по йоду с йодомидолом обладают менее выраженным бактерицидным действием.

Эффективность действия препарата при различных заболеваниях проверяли следующим образом. Заболевшим животным, диагноз заболеваний которых подтверждался на основании эпизоотологических, клинических, патолого-анатомических, бактериологических, серологических и гематологических данных, после взвешивания вводили препарат из расчет 0,0008 г йода на 1 кг живой массы перорально, внутримышечно или внутривенно. Эффективность действия препарата при различных заболеваниях устанавливали по клиническим признакам и на основании лабораторных исследований.

Предлагаемый препарат эффективен при заболеваниях как бактерицидной, так и вирусной этиологии. При вирусных заболеваниях сельскохозяйственных животных основными приемами борьбы с инфекциями являются карантинные мероприятия, забой, вакцинация, симптоматическое лечение. Падеж животных и птицы очень высокий и достигает при болезни Ауески поросят 80%, диареи и бронхопневмонии поросят - 70%, оспе овец - 100%, эктима ягнят - 90%, парагриппе и ринотрахеите телят - 100% (Нахманссон В.М., Бурба Л. Г. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней сельскохозяйственных животных: Справочник. - М.: Росагропромиздат, 1990. - 255 с.).

Применение йодомидола позволяет существенно снизить падеж сельскохозяйственных животных.

Препарат можно использовать как профилактическое средство при дефиците йода и других микроэлементов, вводя их в препарат в зависимости от потребностей животноводства того или иного региона.

Действие йодомидола, содержащего микроэлементы, на продуктивность коров: препарат вводили дойным коровам внутримышечно 1 раз в неделю из расчета 0,05 мл на 1 кг массы в течение месяца. В опытной и контрольных группах было по 75 голов дойных коров породы Алатауская. Эксперимент проводили в течение трех месяцев.

Как следует из полученных данных, использование йодомидола в качестве содержащего микроэлементы препарата на 9,59% повышает надой молока; при этом жирность его не снижается, а даже повышается на 5,09% по сравнению с контрольной группой животных.