



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92584 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/5415
A61P 11/00
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛОКСИКАМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СВИНЕЙ

1

2

(21) a200610076
(22) 16.02.2005
(24) 25.11.2010
(86) PCT/EP2005/001549, 16.02.2005
(31) 04004054.5
(32) 23.02.2004
(33) EP
(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.
(72) ЛАНГ ІНГО УЛЬРІХ, DE, ПАПАТАС ІОАННІС, GR
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДІКА ГМБХ, DE
(56) UA 2003010501 A, 15.04.2003
EMA: "Meloxicam (Extension to pigs)" COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. - December 2000 (2000-12). - P.1/3-3/3
CHO WAN-SEOB et al. / In vitro effects of Actinobacillus pleuropneumoniae on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in porcine alveolar macrophages // AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH. - vol. 64, no. 12. - December 2003 (2003-12). - P.1514-1518
ENGELHARDT G. et al. / Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism // BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY. - vol. 51, no. 1. - 1996. - P.21-28
METACAM - COMMUNITY REGISTER OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, pages 1-2. [Online] Знайдений 03.06.2005. Знайдений у Internet: <<http://pharmacos.eudra.org/F2/register/v004.htm>>
Збережена копія 03.07.2001
(57) 1. Застосування мелоксикаму або його фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней.
2. Застосування за п.1, яке **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція представлена у формі, яка є придатною для системного або перорального введення.
3. Застосування за п.1 або 2, яке **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція вводиться в добовому дозуванні в діапазоні від 0,01мг/кг до 5,0мг/кг.
4. Застосування за будь-яким з пп.1-3, яке **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція представлена у формі, яка є придатною для ін'єк-

ції, або у формі розчинних гранул для введення з питною водою або як домішка до корму.
5. Застосування за будь-яким з пп.1-4, яке **відрізняється** тим, що мелоксикам вводять у сполученні з антибіотиком.
6. Застосування за будь-яким з пп.1-5, яке **відрізняється** тим, що мелоксикам вводять у сполученні з антибіотиком, вибраним із групи, яка складається з β-лактамів, хінолонів, тетрациклінів, сульфонамідів, феніколів та макролідів.
7. Застосування за будь-яким з пп.1-6, яке **відрізняється** тим, що мелоксикам вводять у сполученні з окситетрацикліном або хлортетрацикліном.
8. Застосування за будь-яким з пп.1-7, яке **відрізняється** тим, що лікарський препарат застосовують для попередження або лікування комплексного респіраторного захворювання свиней на етапі вирощування або відгодівлі свиней.
9. Застосування за будь-яким з пп.1-8, яке **відрізняється** тим, що лікарський препарат застосовують для попередження або лікування респіраторних захворювань свиней, які викликаються мікоплазмами, бактеріями або вірусами.
10. Застосування за будь-яким з пп.1-9, яке **відрізняється** тим, що лікарський препарат застосовують для попередження або лікування респіраторних захворювань свиней, які викликаються Mycoplasma hyopneumoniae, Mycoplasma hyorhinis, Actinobacillus spp., особливо Actinobacillus pleuropneumoniae, Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Arcanobacterium pyogenes, Streptococcus spp. та Staphylococcus spp., вірусом свинячого грипу, вірусом Ауескі, вірусом репродуктивно-респіраторного синдрому свиней, свинячим цирковірусом, коронавірусом трансмісивного гастроентериту та свинячим респіраторним коронавірусом.
11. Спосіб лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней, який включає введення ефективної кількості мелоксикаму свині, яка потребує цього.
12. Готова до застосування двокомпонентна система для лікування респіраторних захворювань у свиней, у якій
(а) один компонент містить мелоксикам та фармацевтично прийнятний носій; та

(13) C2
(11) 92584
(19) UA

(б) інший компонент містить принаймні один антибіотик, вибраний із групи, яка складається з β-лактамів, хінолонів, тетрациклінів, сульфаніламідів, феніколів та макролідів, а також фармацевтично прийнятний носій.

13. Набір для лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней, який включає

пакувальний матеріал, всередині якого міститься композиція, яка складається з мелоксикаму та фармацевтично прийнятного носія, та інструкцію з застосування, у якій вказується, що зазначена композиція може бути використана для лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней.

Винахід стосується застосування мелоксикаму або його фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування або профілактики респіраторних захворювань у свиней.

Респіраторне захворювання у свиней належить до числа найбільш важливих проблем здоров'я тварин у свинарстві. Респіраторне захворювання у свиней головним чином викликається інфекційними агентами, однак впливають також і фактори навколишнього середовища. До важливих патогенів належать мікоплазми, бактерії та віруси (наприклад, публікація G. Christensen, V. Sorensen, J. Mousing у кн.: «Diseases of swine», під ред. B. E. Straw, S. D'Allaire, W. L. Mengeling, D. J. Taylor, в-цтво Університету штату Айова, Еймс, Айова, 1999, сс.913-940).

Найбільш важливими заходами боротьби з респіраторними захворюваннями свиней є вдосконалення методів розведення та поліпшення умов утримання тварин, а також впровадження програми вакцинації. Однак, у випадку розвитку респіраторних захворювань у свиней, необхідне проведення їх лікування. Сучасна терапія респіраторних захворювань свиней включає лікування антибіотиками. Описане успішне застосування різних типів антибіотиків, включаючи β-лактами, хінолони та тетрацикліни (наприклад, I. Lang, M. Rose, E. Thomas, E. Zschiesche, *Revue Med Vet*, 8-9, 2002, сс.575-580).

Відомо, що циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) відіграє істотну роль у патофізіології плевропневмонії свиней, що викликається *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Активність ЦОГ-2 ізольованих альвеолярних макрофагів свиней збільшується під впливом *Actinobacillus pleuropneumoniae* (W. S. Cho, C. Chae, *Am. J Vet Res*, 64, 20036, сс.1514-1518). Крім того, *in situ* гібридизація (W. S. Cho, C. Chae, *Vet Pathol.*, 40, 2003a, сс.25-31) та імуногістохімія (W. S. Cho, C. Chae, *J Comp Pathol.*, 127, 2002, сс.274-279) показали підвищену експресію ЦОГ-2 у легенях свиней, природним шляхом інфікованих *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Також добре відомо, що для лікування респіраторних захворювань у свиней можна використовувати ацетилсаліцилову кислоту (аспірин). Однак доступної інформації з контрольованих клінічних досліджень недостатньо. Наприклад, див. A. Laval, *Res Med Vet*, 168, 1992, сс.733-744. Кетопрофен та, у меншому ступені, флуніксин знижують гарячку, яка викликана експериментальною інфекцією *Actinobacillus pleuropneumoniae* (J. M. Swinkels, A. Pijpers, J. C. Vernooy, A. Van Nes, J. H. Verheijden,

J Vet Pharmacol Ther, 17, 1994, сс.299-303). Однак не спостерігалось впливів на легеневі ураження. Крім того, проведено випробування кетопрофену в контрольованому сліпому клінічному польовому дослідженні (M. F. De Jong, O. Sampimon, J. P. Arnaud, G. Theunissen, G. Greenland, P. J. Werf, *A clinical study with a non steroid antiinflammatory drug*. 14, 659. 1996. IPVS). У цьому дослідженні кетопрофен не показав ефективності при оцінці за клінічними показниками, рецидивом або показником ефективності лікування.

Індометацин знижував експериментальну індуковану ендотоксином респіраторну недостатність у свиней (N. C. Olson, T. T. Brown, J. R. Anderson, D. L. Anderson, *J.Appl.Physiol*. 58, 1985, сс.274-284).

Мелоксикам є нестероїдною протизапальною сполукою, яка належить до класу оксикамів і проявляє сильну протизапальну, антиексудативну та жарознижувальну активність. Ефективність мелоксикаму, який застосовується як додаткова терапія при лікуванні респіраторних інфекцій великої рогатої худоби, багаторазово підтверджена. Недавно мелоксикам був схвалений для лікування ММА (синдрому мастит-метрит-агалактія) (A. Hirsch та ін., *J Vet Pharmacol Therap*, 26, 2003, сс.355-360) і порушень руху у свиней (G. Friton та ін., *Beri Munch Tierarztl Wschr*, 116, 2003, сс.421-426).

Огляд (P. Lees, Hatfield, U.K. *Proc.Royal Vet.Coll.*, 1991, сс.67-74) присвячений фармакокінетиці лікарських препаратів, які застосовуються при лікуванні респіраторних захворювань у великої рогатої худоби та свиней. У публікації повідомляється, що дані стосовно нестероїдних протизапальних лікарських засобів для свиней практично відсутні, і тільки перераховуються відомості про препарати для великої рогатої худоби, включаючи мелоксикам. Застосування мелоксикаму в сполученні з антибіотиками для лікування респіраторних захворювань корів добре обґрунтовано (H. Schmidt, H. Philipp, E. Salomon, K. Okkinga, *Der praktische Tierarzt*, 81, 2000, сс.240-244) та зареєстровано в ЄС. Однак дотепер немає відкритої доступної інформації про застосування мелоксикаму у свиней з респіраторними захворюваннями.

Оскільки фармакокінетика мелоксикаму у свиней та великої рогатої худоби істотно відрізняється (період напіввиведення із плазми у великої рогатої худоби становить 26год., у той час як у свиней - 2,5год.), не можна було очікувати, що успішне застосування мелоксикаму у великої рогатої худоби, також виявиться ефективним для свиней.

До того ж збудники респіраторних захворювань корів та свиней істотно відрізняються.

Задача, яка лежить в основі даного винаходу, полягає в обґрунтуванні застосування лікарського засобу для попередження або лікування респіраторних захворювань у свиней - однієї з найбільш важливих проблем, пов'язаних із здоров'ям тварин у свинарстві.

Несподівано було виявлено, що мелоксикам можна застосовувати для лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней.

Відповідно, винахід стосується застосування мелоксикаму або його фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней.

Крім того, винахід стосується способу лікування або профілактики респіраторних захворювань у свиней, який включає введення ефективної кількості мелоксикаму свиням, які потребують цього.

Винахід також стосується ветеринарного препарату, який містить мелоксикам, та, принаймні, один антибіотик, вибраний із групи, яка складається з β-лактамів, хінолонів, тетрациклінів, сульфаніламідів, феніколів та макролідів.

Іншою особливістю даного винаходу є готова до застосування двокомпонентна система для лікування респіраторних захворювань у свиней, у якій

(а) один компонент містить мелоксикам та фармацевтично прийнятний носій; та

(б) інший компонент містить принаймні один антибіотик, вибраний із групи, яка складається з β-лактамів, хінолонів, тетрациклінів, сульфаніламідів, феніколів та макролідів та фармацевтично прийнятний носій.

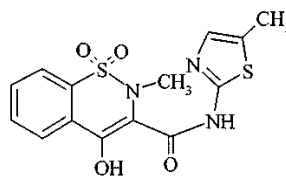
Крім того, іншою особливістю даного винаходу є виріб, який включає упаковку, всередині якої міститься композиція, яка складається з мелоксикаму та фармацевтично прийнятного носія, та етикетку, яка вказує, що згадану композицію можна застосовувати для лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней.

Фіг.1 показує зниження гарячки (ректальна температура >40,56°C) у відсотках після першого лікування в групі свиней окситетрацикліном та мелоксикамом (♦), у групі свиней після лікування тільки окситетрацикліном (○), і в контролі (Δ), тобто за відсутності лікування.

Фіг.2 показує ефективність мелоксикаму, який міститься в питній воді, для зменшення легеневих уражень, які викликаються експериментально індукованою інфекцією вірусу свинячого грипу (ВСГ) при дослідженні на 7 та 14 добу.

Переважно винахід стосується застосування мелоксикаму або його фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичної композиції у формі, яка придатна для системного або перорального введення, для лікування або профілактики респіраторних захворювань у свиней.

Мелоксикам (4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид) формули



є діючою речовиною, яка належить до групи НСПЗС (нестероїдних протизапальних засобів). Мелоксикам і його натрієва та меглюмінова солі (N-метил-D-глюкамінова сіль) описуються в EP-A-0002482.

Мелоксикам можна застосовувати відповідно до даного винаходу у формі фізіологічно прийнятної кислотної адитивної солі. Під фізіологічно прийнятними кислотними адитивними солями відповідно до даного винаходу, маються на увазі меглюмінова, натрієва, калієва або амонієва солі, краще меглюмінова сіль мелоксикаму.

В іншому кращому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтичну композицію вводять відповідно до добового дозування мелоксикаму в діапазоні від 0,01мг/кг до 5,0мг/кг, краще від 0,1мг/кг до 3,5мг/кг, зокрема від 0,2 до 2,0мг/кг.

Фармацевтичну композицію краще вводити у формі, що придатна для ін'єкції, особливо для внутрішньом'язової ін'єкції, або у формі водорозчинних гранул для введення з питною водою або посипаючи зверху корм.

Прийнятний для ін'єкцій склад описаний, наприклад, у прикладі 25 EP-A-0002482, який включений у даний опис у вигляді посилання.

Крім того, такі ін'єкційні розчини додатково можуть містити ексципієнти, вибрані з лимонної кислоти, лецитину, глюконової кислоти, винної кислоти, ортофосфornoї кислоти та ЕДТА або їх солей, відповідно до описаного в прикладах 1-5 патенту WO 01/97813, які включені в даний опис у вигляді посилання.

Крім того, описаний ін'єкційний розчин мелоксикаму для безголкової ін'єкції в заявці на патент WO 03/049733, яка включена в даний опис у вигляді посилання.

Придатні водорозчинні гранули для введення з питною водою або посипаючи зверху корм, наприклад, описані в заявці на патент PCT/EP03/11802, яка включена в даний опис у вигляді посилання.

У кращому варіанті здійснення винаходу гранули мелоксикаму містять зв'язувальну речовину, яка може бути вибрана з гідроксипропілметилцелюлози, полівінілпіролідону, желатину, крохмалю та поліетиленгліколевого ефіру, краще гідроксипропілметилцелюлози, полівінілпіролідону та поліетиленгліколевого ефіру, найбільш краще гідроксипропілметилцелюлози та полівінілпіролідону.

В іншому кращому варіанті здійснення даного винаходу гранули мелоксикаму містять підсолоджувач, який може бути вибраний із сахаринату натрію, аспартату та продукту Sunett® (сунета), краще сахаринату натрію та аспартату.

Особливо кращими відповідно до даного винаходу є гранули мелоксикаму, які містять смаковий агент, який може бути вибраний з ванілі, медяної віддушки, яблучної віддушки та

контрамаруму, краще медяної віддушки та яблучної віддушки.

Особливо кращими також є гранули мелоксикаму, у яких носій вибраний з лактози, глюкози, маніту, ксиліту, сахарози та сорбіту, краще глюкози, лактози або сорбіту, більш краще глюкози або лактози, найкраще глюкози.

Найбільш кращі гранули мелоксикаму наступного складу:

Приклад А. Гранули, які містять 0,6% мелоксикаму

Рецепт:	г/100г
мелоксикам	0,6
меглюмін	0,42
гідроксипропілметилцелюлоза	3,00
повідон	2,00
моногідрат глюкози	93,98

Приклад Б. Гранули, які містять 1,2%

мелоксикам	1,2
меглюмін	0,84
гідроксипропілметилцелюлоза	3,00
колідон 25	2,0
моногідрат глюкози	92,96

Приклад В. Гранули, які містять 0,6% мелоксикаму

мелоксикам	0,6
меглюмін	0,42
фармакоут 606	4,0
макрогол 6000	1,0
ацесульфам К	0,3
лактоза	93,68

Приклад Г. Гранули, які містять 0,6% мелоксикаму

мелоксикам	0,6
меглюмін	0,42
фармакоут 606	4,75
макрогол 6000	0,25
ацесульфам К	0,3
рідка ванільна віддушка	0,05
лактоза	93,63

Особливо кращими є гранули мелоксикаму, у яких вміст мелоксикаму становить від 0,05% до 4%, бажано від 0,1% до 2%, краще від 0,3% до 1,8%, більш краще від 0,4% до 1,5%, найкраще 1,2%. Також особливо кращими є гранули мелоксикаму, у яких молярне співвідношення меглюміну та мелоксикаму становить приблизно від 9:8 до 12:8, краще 10:8.

Відповідно до даного винаходу мелоксикам можна застосовувати для лікування або попередження респіраторних захворювань у свиней будь-якої породи. Краще, відповідно до даного винаходу, за допомогою мелоксикаму можна лікувати свиней, які належать до наступних порід: американський ландрас, американський Йоркшир, англійська седлбекська, арапава-айленд, ба-ксуен, банту, базна, пекінська чорна, білоруська чорно-строката, бельгійська ландрас, бентгеймська чорно-строката, беркширська, чорна слов'янська, британський ландрас, британська коротковуха, болгарська біла, кантонська, честерська біла, чеська біла покращена, датський ландрас, дермантс-строката, дюрор, голландський ландрас, фенгійнг, фінський ландрас, французький ландрас, німець-

кий ландрас, глостерширська стара плямиста, гвінейська свиня, гемпшир, герефордська, хезуо, іберійська, італійський ландрас, джінхуанська, келейська, чорна оперезана, куне-куне, лакомб, крупна чорна, крупна чорно-біла, крупна біла, литовська місцева, мангалицька, мейшан, середня біла, мінжуйська, монгайська, мукота, мораромангола, моурская, мюлфут, нейанг, нінгксі-анг, норвезький ландрас, оссабуа-айланд, оксфордська піськово-чорна, філіппінська місцева, п'єтрен, польсько-китайська, редватл, седлбекська, плямиста, швабсько-гальська, шведський ландрас, темворс, тхук-іхіеу, тибетська, туропольська, в'єтнамська вислочеревна, уельська і ужишанська, особливо американський ландрас, бельгійський ландрас, англійський ландрас, датський ландрас, голландський ландрас, фінський ландрас, французький ландрас, німецький ландрас, італійський ландрас та п'єтрен.

Більш краще введення мелоксикаму в сполученні з антибіотиком, бажано вибраним із групи, яка складається з β -лактамів, хінолонів, тетрациклінів, сульфаніламідів, феніколів та макролідів.

Найбільш кращі амоксицилін, окситетрациклін, флорфенікол, тілозин, тилмікозин та сульфаметазин.

Доза антибіотика сама по собі не є вирішальною та істотно залежить від різної ефективності використовуваних антибіотиків. Як правило, разом з мелоксикамом вводять до 150,0мг/кг, краще від 0,1мг/кг до 120мг/кг, зокрема від 10 до 110мг/кг антибіотика.

Найбільш кращі наступні діапазони доз:

Амоксицилін:	5-30мг/кг, особливо приблизно 10мг/кг,
Окситетрациклін:	20-70мг/кг, особливо приблизно 30мг/кг,
Флорфенікол:	10-20мг/кг, особливо приблизно 15мг/кг,
Тілозин:	0-25мг/кг, особливо приблизно 16мг/кг,
Тилмікозин:	5-30мг/кг, особливо 10-20мг/кг,
Сульфаметазин:	80-150мг/кг, особливо приблизно 100мг/кг.

Поняття «спільне введення» (або «ведення в сполученні з») означає застосування мелоксикаму та антибіотика, а також стосується послідовного введення кожного агента в режимі, який може забезпечити лікувальні ефекти, зокрема зменшення симптомів респіраторного захворювання у хворої свині. Поняття також стосується спільного введення цих агентів по суті одночасно, наприклад, у єдиній капсулі або ін'єкційному розчині, який містить фіксоване співвідношення цих діючих речовин, або в декількох, окремих капсулах для кожного агента.

Відповідно, мелоксикам та антибіотик можна спільно вводити в комбінованій формі, або роздільно, або роздільно та послідовно, де послідовне введення бажано є близьким за часом.

Бажано лікарський засіб відповідно до даного винаходу застосовують для попередження або лікування комплексного респіраторного захворю-

вання свиней на етапі росту або відгодівлі; або для профілактики або лікування у свиней респіраторних захворювань, які викликаються мікоплазмами, особливо *Mycoplasma hyorhynchos*, *Mycoplasma hyorhinis*, для попередження або лікування у свиней респіраторних захворювань, які викликаються бактеріями, особливо *Actinobacillus* spp., особливо *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus* spp. та *Staphylococcus* spp., або для попередження або лікування у свиней респіраторних захворювань, які викликаються вірусами, особливо вірусом свинячого грипу (ВСГ), вірусом Ауескі, вірусом репродуктивно-респіраторного синдрому свиней, свинячим цирковірусом, коронавірусом трансмісивного гастроентериту та свинячим респіраторним коронавірусом.

Найбільш переважно лікарський засіб відповідно до даного винаходу застосовують для попередження або лікування респіраторних захворювань свиней, які викликаються *Mycoplasma hyorhynchos*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, вірусом свинячого грипу та вірусом репродуктивно-респіраторного синдрому свиней.

Наступні приклади призначені для ілюстрації застосування мелоксикаму відповідно до даного винаходу. Приклади є тільки способами, описаними як можливі застосування даного винаходу, але не обмежують обсяг даного винаходу.

Приклад 1. Ефективність мелоксикаму у свиней з експериментальною інфекцією, що викликає *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Дослідження представляє контрольоване рандомізоване сліпе дослідження в експериментальних умовах з паралельними групами.

Кросбредних свиней приблизно 10-ти тижневого віку заражають за допомогою однократної інтраназальної інюкації *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Наступного дня свиней включають у дослідження та піддають лікуванню за умови, що вони задовольняють наступним критеріям: ректальна температура $>40^{\circ}\text{C}$ і клінічні симптоми гострого або підгострого інфекційного респіраторного захворювання.

Двадцять чотири свині (12 кастрованих самців і 12 самок) включають у дослідження та випадковим чином розподіляють на три групи по 8 свиней у кожній. Групи лікування є наступними:

Група	Лікування
1	Без лікування
2	Окситетрацикліном
3	Окситетрацикліном та мелоксикамом

Мелоксикам вводять у вигляді 0,5% розчину по 0,5мг/кг щодня протягом трьох діб підряд, окситетрациклін вводять у вигляді 20% розчину тривалої дії (продукт Oxytet® 200) по 20мг/кг як однократна ін'єкція.

Значимими критеріями для оцінки ефективності є ступінь розвитку гарячки, клінічні параметри респіраторного захворювання, число смертей та

ураження легенів при автопсії через 10 діб після першого лікування або після спонтанної смерті. Відсоток ураженої легеневої тканини розраховують на частку легені та виводять середнє значення для цілої легені.

Контрольне зараження *Actinobacillus pleuropneumoniae* приводить до важкої плевропневмонії протягом 12год.

Прояв гарячки (ректальна температура $>40,56^{\circ}\text{C}$) після першого лікування нижче в групі 3 (♦), у порівнянні із групами 1 (Δ) та 2 (o) (див. Фіг.1).

За клінічними параметрами найкращий ефект лікування спостерігають у групі 3.

Показано, що число свиней, які пали протягом трьох діб після першого лікування, менше.

Група (n=8 на групу)	Число смертей
1	7
2	1
3	0

Середній ступінь легеневих уражень є менш важким в групі 3 у порівнянні з іншими групами (див. нижче).

Група	Ураження
1	60
2	35
3	14

Мелоксикам як доповнення до лікування антибіотиками ефективно знижує гарячку, клінічні симптоми респіраторного захворювання, число палих тварин та ступінь легеневих уражень у свиней з експериментальною інфекцією, яка викликається *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Приклад 2. Ефективність мелоксикаму при введенні з питною водою для лікування експериментальної інфекції, що викликається вірусом свинячого грипу

Мета даного дослідження полягає в оцінці ефективності гранул мелоксикаму, розчинених у питній воді, для свиней, експериментально інфікованих вірусом свинячого грипу (ВСГ).

Дослідження є відкритим з негативним контролем рандомізованим лабораторним дослідженням, виконаним в одному місці відповідно до вимоги сумлінної клінічної практики.

Гранули мелоксикаму, які містять 6мг мелоксикаму на грам, пропонують свиням, які піддаються лікуванню, у групах (А+В) з питною водою в концентрації 1г гранул на літр питної води ad libitum впродовж 7 діб підряд. У результаті це приводить до реального поглинання мелоксикаму в кількості 0,8мг на кг маси тіла на добу. Свині в контрольній групі (В) одержують водопровідну питну воду ad libitum.

30 свиней інфікують ВСГ на 0 добу дослідження. По 10 свиней розподіляють у кожну із трьох груп А, Б та В. Лікування починають (групи А та Б) після зараження ВСГ тієї ж доби.

Досліджуваних тварин піддають щоденному клінічному обстеженню на 0-7 та 14 добу дослідження. Зважування тварин проводять на 7 та 14

добу дослідження. Всіх тварин із групи А та 5 тварин із групи В піддають евтаназії та проводять розтин трупів на 7 добу дослідження, інших досліджуваних тварин групи Б та 5 досліджуваних тварин групи В - на 14 добу дослідження.

Основний висновок цього дослідження полягає в тому, що гранули мелоксикаму, які вводять безупинно з питною водою в приблизній добовій дозі 0,8мг/кг маси тіла, у значній мірі знижують розвиток ураження легенів, яке обумовлене експериментальною інфекцією, викликану ВСГ, протягом першого тижня після зараження. Фіг.2 показує кількість легеневого ураження, що припадають на частку легенів на 7 та 14 добу дослідження.

На 7 добу дослідження, відсоток легеневої тканини, яка має ураження, що викликані ВСГ (середнє значення), становить 8,9% у групі А, де тварин лікували мелоксикамом, та 23,8% у контрольній групі (5 досліджених тварин групи В).

Крім того, свині, яких лікували мелоксикамом набагато краще додають у масі протягом двох тижнів після інфікування в порівнянні з контрольними тваринами, які не піддавалися лікуванню. Середнє щодобове додавання маси в діапазоні 0-7 діб дослідження становить 557г у групі А, у якій тварини одержували мелоксикам та 257г у контролі (5 досліджених тварин групи В). У діапазоні 0-14 діб дослідження, середнє щодобове додавання маси становило 629г у групі Б, у якій тварини одержували мелоксикам та 486г у контролі (5 досліджених тварин групи В). Ділянка під кривою показника клінічного індексу (ПКИ), сума значимих клінічних параметрів, протягом 0-7 діб дослідження була значно меншою в групах А та Б, у порівнянні із групою В.

Таке пероральне лікування гранулами мелоксикаму в дозуванні 0,8мг мелоксикаму на кг маси тіла на добу протягом 7 послідовних діб є ефективним лікуванням інфекції, що викликана ВСГ.

Приклад 3. Польові випробування дії мелоксикаму на комплексне респіраторне захворювання свиней (КРЗС) на етапі вирощування/відгодівлі свиней

Матеріали та методи

Вибирають середню за чисельністю ферму (560 свиноматок), на якій раніше періодично відзначали випадки КРЗС. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження проводять із залученням 162 тварин, які знаходяться на стадії росту, середнього віку, який дорівнює 90 діб, з початковими клінічними проявами КРЗС. Тварин випадковим чином розподіляють на 8 загонів і ділять на дві групи лікування, при цьому підтримують рівне співвідношення статей, дотримують однакових умов утримання та годівлі та генетичне середовище. Тварини в групі 1 (РС) одержують 800 частин на мільйон хлортетрацикліну в кормі протягом 8 діб підряд плюс однократну внутрішньом'язову ін'єкцію плацебо (фізіологічний розчин) на 0 добу (початок дослідження, n=82). Тварини в групі 2 (М) одержують 800 частин на мільйон хлортетрацикліну в кормі протягом 8 діб підряд плюс однократну

внутрішньом'язову ін'єкцію мелоксикаму в дозі 0,4мг/кг маси тіла (продукт Metacam® 2%, фірма Boehringer Ingelheim GmbH) на 0 добу (початок дослідження, n=80). Клінічні параметри оцінюють у вигляді щоденного показника дихання (ПД), використовуючи 3-й бальну шкалу (від 0= відсутність симптомів до 3= черевне дихання і розстроєний загальний стан), протягом 8 діб підряд і загальної кількості додаткових необхідних ін'єкційних препаратів (ДІП). Показники росту для кожної групи включають середній добовий приріст (СДП) протягом наступних періодів дослідження: у віці 90-117, 117-170 (забій) і 90-170 діб. Протягом цього періоду часу також підраховують падіж. Після забою фіксують поверхню кожної легені (ПЛ), порушену хронічними та гострими респіраторними ураженнями, яку виражають у відсотках.

Для наступних порівнянь середніх значень і частот між досліджуваними групами використовують критерій Ст'юдента та критерій хі-квадрат Пірсона.

Результати та обговорення

Відзначають, що ПД і ДІП у групі тварин, які піддають лікуванню мелоксикамом, були значно нижчими ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.

Те ж саме відзначають для показника ПЛ при гострих ураженнях ($p < 0,01$), але розходжень в ураженнях ПЛ у хронічних випадках не спостерігають (табл.1).

Аналіз показників росту показує значні розходження між групами протягом періоду від 90 до 117 діб ($p < 0,05$, табл.2).

Таблиця 1

ПД, ПЛ: Середнє значення
(СВ - стандартне відхилення); кількість ДІП (%)

	Група лікування		Значимість
	РС	М	
ПД	0,70 (0,63) ^a	0,50(0,51) ^o	$p=0,0289$
ДІП (%)	10/82 (12,2%) ^a	2/80 (2,5%) ^b	$\chi^2=4,226$
ПЛ (хронічне)	5,96 (2,28) ^a	5,91 (2,32) ^a	$p=0,893$
ПЛ (гостре)	3,71(1,81) ^a	2,64 (2,03) ^o	$p=0,0007$

^{a,b} Значення в рядку з різними надрядковими індексами значно відрізняються

Таблиця 2

СДП: Середнє значення (СВ)

Група	Період дослідження		
	Від 90 до 117	Від 117 до 170	Від 90 до 170
РС	0,64 (0,09) ^a	0,89 (0,06) ^a	0,81 (0,03) ^a
М	0,67(0,10) ^o	0,89 (0,06) ^a	0,82 (0,03) ^a

Таблиця 3

Падіж: Кількість тварин/група (%)

Група	Період дослідження		
	Від 90 до 117 діб	Від 117 до 170 діб	Від 90 до 170 діб
РС	6/82 (7,32%) ^а	1/76 (1,22%)	7/82 (8,54%)
М	0/80 (0,00%) ^б	1/80 (1,25%)	1/80 (1,25%)

^{а,б} Значення в стовпчику з різними надрядковими індексами значно відрізняються ($p < 0,05$; Таблиці 2 та 3)

В умовах даного дослідження зменшення поширення респіраторних симптомів, а також зниже-

на загальна кількість необхідних ін'єкційних антибіотичних препаратів, вказують на ефективну протизапальну активність мелоксикаму. Мелоксикам може стати цінним додатковим засобом, особливо в тих випадках, коли розлад зовнішнього дихання пов'язаний зі значним зниженням споживання корму. Первісні розходження в рівні приросту та частоті падежу можна пояснити тим фактом, що мелоксикам, у сполученні із істинним антимікробним лікуванням, сприяє прискоренню лікування від запалення дихальних шляхів та прискоренню відновлення швидкості росту хворих тварин. Необхідні подальші дослідження з оцінки споживання їжі та застосування мелоксикаму у випадках рецидивів КРЗС.