



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43335** (13) **C2**

(51) 7 **A01N43/90, A01N25/02, A61K9/08**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

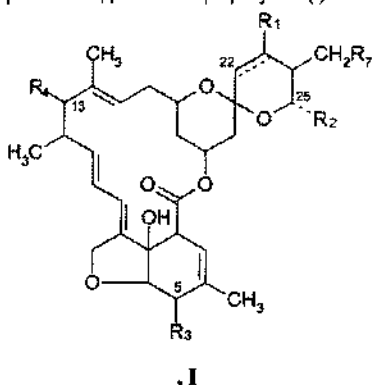
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРЕПАРАТИВНА ФОРМА У ВИГЛЯДІ РОЗЧИНУ ДЛЯ ОБРОБКИ ТВАРИН, ЩО ВКЛЮЧАЄ АВЕРМЕКТИНИ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ І СПОСІБ ОБРОБКИ ТВАРИН (ВАРІАНТИ)

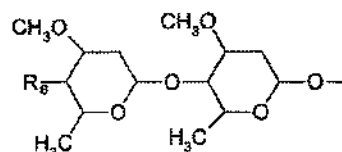
(21) 95114803
(22) 28 04 1994
(24) 17 12 2001
(31) 059 699
(32) 10 05 1993
(33) US
(31) 059 787
(32) 10 05 1993
(33) US
(86) PCT/US94/04664, 28 04 1994
(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р.
(72) Хоо-Кіун Чой, KR, Джеймс Б Вілліамс, US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
(56) EP 0120286, 1984
EP 0249409, 1987
EP 0051786, 1982
GB 2042893, 1980
EP 0432494, 1991
EP 0301806, 1989
US 4454113, 1984
US 4939186, 1990

(57) 1 Препаративная форма в виде раствора для местного применения для обработки животных против эндо- и эктопаразитов, включающая авермектины в качестве активного ингредиента, носитель - гликолевые или глицериновые эфиры и антиоксидант, отличающаяся тем, что в качестве авермектина содержит соединение формулы (I)



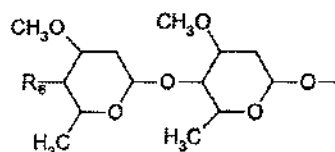
где штриховая линия показывает простую или двойную связь в 22, 23-положениях, R₁ является водородом или гидрокси, при условии, что R₁ присутствует только когда штриховая линия представляет собой простую связь,

R₂ означает C₁-C₆-алкил или C₃-C₈-алкенил, или C₃-C₆-циклоалкил,
R₃ представляет собой гидрокси, метокси или =NOR₅, где R₅ - водород или низший алкил,
R₇ является водородом, гидрокси или низшим алкилом,
R₄ означает водород, гидрокси, C₁-C₆-полиалкокси или



где R₆ представляет собой гидрокси, амина, моно- или ди(C₁-C₆)-алкиламино или (C₁-C₆) - алканойламино, в количестве 0,005 - 10% мас /об, в качестве гликолевого или глицеридного эфира - пропилендикаприлат/дикапринат или триглицерид каприловой/каприновой кислот - 40-99% q s об /об и 0,005-1% мас /об антиоксиданта

2 Форма по п 1, отличающаяся тем, что R₄ представляет собой



где R₆ определено выше

3 Форма по п 1, отличающаяся тем, что содержит от 0,01 до 5% мас /об авермектинового соединения

4 Форма по п 1, отличающаяся тем, что в качестве антиоксиданта содержит н-пропилгаллат, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), монотиоглицерин

5 Форма по п 4, отличающаяся тем, что в качестве антиоксиданта содержит бутилированный гидрокситолуол (БНТ)

6 Форма по п 1, отличающаяся тем, что содержит растворитель, относящийся к группе, включающей Crodamol Cap, глицерин обычный, Tween 80 или пропиленгликоль вплоть до 59 % об /об

7 Форма по п 1, отличающаяся тем, что содержит 100% q s об /б, носителя, включающего про-

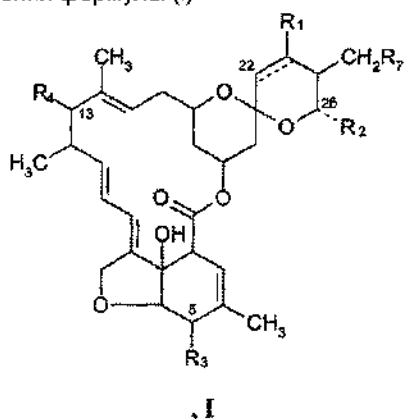
пипендикаприлат/дикапринат или каприлат-капринат глицерида, антиоксидант - бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) в количестве от 0,005 до 0,05 % мас/об от 0,01 до 5 % мас/об 4"-ацетиламино-4"-дезоксистермектина В1

8 Форма по п 7, отличающаяся тем, что включает 0,5 % мас/об 4"-ацетиламино-4"-дезоксистермектина В1 и 0,01 % мас/об ВНТ

9 Способ получения препаративной формы по п 1, включающий растворение от 0,005 до 10 % мас/об соединения стермектина по п 1 в 40-50 % q s об / об общего объема носителя глицевого или глицеридного эфира с последующим добавлением 0,005-1,0 % мас/об антиоксиданта и добавлением в качестве конечного объема оставшегося количества носителя

10 Способ обработки и предупреждения внутренних и наружных паразитов животных, включающий местное нанесение на кожу животного стермектинового соединения, отличающийся тем, что на кожу животного наносят раствор препаративной формы по п 1, в расчете на от 1,0 до 50 мг стермектинового соединения

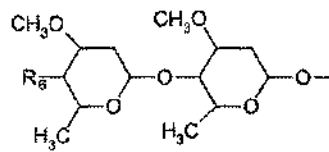
11 Препаративная форма местного действия для прямого применения на коже животного, эффективная для обработки и предупреждения заражения эктопаразитами и эндопаразитами в течение четырех недель, содержащая соединения стермектина, антиоксидант и носитель, отличающаяся тем, что в качестве носителя содержит 40-95 % об/об этанола и 100 % об/об воды и дополнительно содержит 0,01-20 % мас/об поливинилпирролидона, имеющего мол м от 20000 до 65000, в качестве антиоксиданта содержит 0,005-1,0 % мас/об н-пропилгаллата, бутилированного гидроксизанола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ) или монотиоглицерина, а в качестве стермектина содержит 0,05-10 % мас/об соединения формулы (I)



где штриховая линия показывает простую или двойную связь в 22, 23-положениях, R₁ является водородом или гидроксиль, при условии, что R₁ присутствует только, когда штриховая линия представляет собой простую связь, R₂ означает C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-алкенил, или C₃-C₆-циклоалкил, R₃ представляет собой гидроксиль, метокси или =NOR₅, где R₅-водород или низший алкил,

R₇ является водородом, гидроксиль или низшим алкилом,

R₄ означает водород, гидроксиль, поли-C₁-C₆-алкокси или



где R₆ представляет собой гидроксиль, амина, моно- или диC₁-C₆-алкиламино или C₁-C₅-алкоиламино

12 Форма по п 11, отличающаяся тем, что R₄ представляет собой водород, гидроксиль или полиалкокси

13 Форма по п 11, отличающаяся тем, что содержит от 0,1 до 5,0 % мас/об соединения стермектина и от 5,0 до 10 % мас/об поливинилпирролидона, причем R₄ соединения стермектина является CH₃OCH₂CH₂OCH₂O-

14 Форма по п 11, отличающаяся тем, что содержит поливинилпирролидон с мол м 45000

15 Форма по п 11, отличающаяся тем, что содержит добавку, выбранную из группы, содержащей пропиленгликоль, Tween 80, Crodamol/Car, витамин E или глицерин обычный, вплоть до 50 % об/об

16 Препаративная форма местного действия для прямого применения на коже животного для эффективной обработки заражения паразитами, содержащая соединение стермектина, антиоксидант и носитель, отличающаяся тем, что в качестве стермектина содержит 5,0 % мас/об 22, 23-дигидро-13-O-[(2-метоксиэтоксиль)метиль]стермектина, В1 агликон, в качестве носителя содержит 90 % об/об этанола q s до 100 % с водой, в качестве антиоксиданта содержит 0,01 % мас/об бутилированного гидрокситолуола (ВНТ) и дополнительно содержит 5,0 % мас/об поливинилпирролидона с мол м 45000

17 Способ получения препаративной формы по п 11, включающей растворение в носителе 0,005-10 % мас/об соединения стермектина по п 11, отличающийся тем, что в качестве носителя используют 40-95 % об/об этанола до образования прозрачного раствора, затем добавляют и растворяют 0,005-1,0 % мас/об антиоксиданта и 0,01-20 % мас/об поливинилпирролидона в растворе, добавляют вплоть до 50 % об/об добавки, доводят объем до 100 % добавлением воды и перемешивают до тех пор, пока раствор не станет однородным, при этом добавка представляет собой пропиленгликоль, Tween 80, Crodamol/Car, Vitamine E или глицерин обычный

18 Способ обработки и борьбы с внутренними и наружными паразитами животных, включающий нанесение на кожу животного биологически активного вещества, отличающийся тем, что в качестве биологически активного вещества используют препаративную форму по п 1

Соединения группы авермектинов являются потенциальными антигельминтиками и противопаразитарными агентами против внутренних и наружных паразитов. Авермектины природного происхождения описаны в Патенте США 4310519 Albers-Schonberg et al., 22, 23 – дигидроавермектины описаны Chabala et al., в Патенте США 4199569. Авермектины вводят орально, парентерально или местным способом.

Однако, обычные препаративные формы для местного применения не обеспечивают приемлемой эффективности против эктопаразитов, особенно против *Chorioptes*, блох и клещей. Часто такие препаративные формы неудачны вследствие потери эффективности. Животные после обработки вышеописанными препаративными формами быстро повторно заражались блохами, клещами и подобными паразитами просто при возвращении в среду, зараженную блохами. Кроме того, препаративные формы для местного применения применяемых в настоящее время медицинских препаратов не проявляют эффективность против эндопаразитов, таких как сердечные гельминты и нематоды.

В ветеринарии известно, что длительное высвобождение инсектицида получают при введении инсектицида в полимерную систему. Однако обычные полимерные препаративные формы основаны на испарении активного вещества, но этот тип системы не может быть использован для неиспаряющихся препаратов. См. пат. США №№ 3852416 и 4172904. Кроме того, обычные препаративные формы существующих медицинских препаратов требуют периода выведения в несколько недель после применения активного вещества перед тем, как молоко молочных животных может быть использовано человеком.

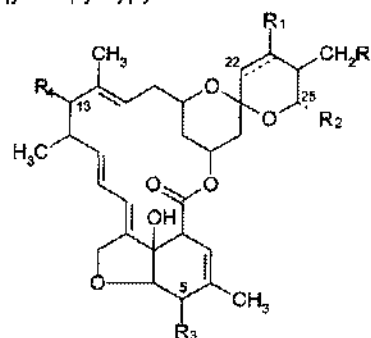
Это изобретение касается препаративных форм авермектина в виде раствора для местного применения, которые эффективно уничтожают как эктопаразитов, особенно *Chorioptes*, блох и клещей, так и эндопаразитов, особенно сердечных гельминтов и нематод, у животных, таких как крупный рогатый скот, свиньи и т.д., в течение продолжительного периода вплоть до полных четырех недель, в частности у домашних животных, таких как кошки и собаки. Заявленные препаративные формы также неожиданно обеспечивают нулевое время задержки отбора молока для использования в случае местного применения противопаразитарных агентов на молочных животных. Препаративные формы получают при использовании в качестве носителя растворителей, таких как вода, спирты, такие как этанол, метанол, изопропанол и другие, эфиры пропиленгликоля, глицериды или их производные.

Кроме активного авермектинового ингредиента и растворителя препаративные формы могут содержать полимер, такой как поливинилпирролидон. Препарат наносится на кожу с помощью полимера, который удерживает его на поверхности кожи после испарения растворителя после применения. Таким образом объектом этого изобретения является описание такой эктопаразитарной и эндопаразитарной эффективности. Другим объектом изобретения является описание соединений авермектина, которые могут использоваться в

препаративной форме. Дополнительным объектом изобретения является описание пути сохранения концентрации активного соединения в молоке молочных животных ниже уровня концентрации, который обеспечивает нулевой период задержки для потребления молока человеком. Еще одним дополнительным объектом изобретения является описание пути получения длительной эффективности против блох, клещей и сердечных гельминтов. Дополнительные объекты будут очевидны после ознакомления со следующим описанием.

Это изобретение состоит из препаративной формы для местного применения на основе глицерида, гликоля или их производных и авермектинового соединения, которое найдено эффективным для уничтожения как эктопаразитов, так и эндопаразитов. Кроме глицерида, гликоля или их производных и авермектина препаративная форма необязательно может содержать антиоксидант, такой как BHA, BHT и другие, добавки, такие как Crodamol CAP, глицерин обычный, Tween 80 и другие, смесь воды и/или растворителей с относительно высоким давлением паров, таких как этанол, метанол, изопропанол и другие подобные, и полимерный материал, такой как поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и другие подобные.

Соединения авермектина, используемые в данных препаративных формах имеют следующую общую структуру



где прерывистая линия показывает простую или двойную связь у 22, 23 – положений,

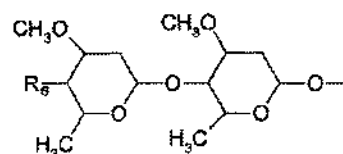
R_1 является водородом или гидроксильной группой при условии, что R_1 присутствует только когда прерывистая линия показывает простую связь,

R_2 является алкилом с от одного до шести атомами углерода или алкенилом с от 3 до 6 атомами углерода, или циклоалкилом с от 3 до 8 атомами углерода,

R_3 представляет собой гидроксильную, метоксильную или NOR_5 , где R_5 означает водород или низкий алкил,

R_7 описывает водород, гидроксильную или низший алкил, и

R_4 представляет собой водород, гидроксильную, поли-С (1–6) алкокси или



где R_6 означает гидроксильную, амино-, моно- или ди- $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкиламино или $\text{C}_1\text{--C}_8$ алканойламино

Термин "низший алкил", используемый в настоящей заявке, отражает алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, которые содержат 1–5 атомов углерода. Примерами таких алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, пентил и другие подобные.

Термин "низший алканойл" включает алканойл группы, содержащие от одного до пяти атомов углерода в прямой или в разветвленной цепи. Примерами таких алканойл групп являются формил, ацетил, пропил, бутирил, валерил и другие подобные.

Термин "галоген" включает атомы галогена фтор, хлор, бром и иод.

Термин "полиалкокси" включает метоксиметокси, 2-метоксиэтокси, (2-метоксиэтокси) – метокси, [2-(2-метоксиэтокси)этокси]метокси, и другие подобные.

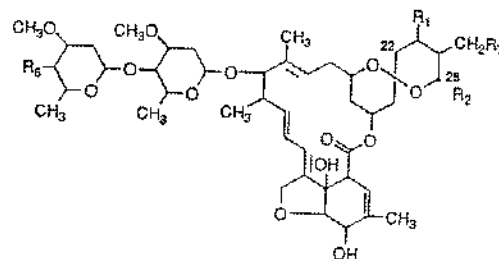
Используемое в настоящем изобретении родственное семейство природных продуктов известно как мильбемицины. Мильбемицины имеют ту же макроциклическую кольцевую структуру, что и авермектины, но они не содержат заместителя в положении 13 (R_4 = водороду), а содержат метил или этил группу в положении 25 (R_2 = метил или этил предпочтительнее, чем изопропил или втор-бутил, как в авермектинах). Мильбемицины и условия ферментации, используемые при их получении, описаны в пат. США № 3950360. Близко родственные 13-деоксиавермектин агликоны получают химической модификацией природных авермектинов, они описаны в пат. США № 4173571.

Одно предпочтительное воплощение (Е1) этого изобретения содержит препаративную форму для местного применения в виде раствора при использовании глицерида, гликоля или их производных в качестве носителя и авермектинового соединения, которое найдено эффективным для уничтожения как эктопаразитов, особенно Chorioptes, так и эндопаразитов, при этом концентрация активного соединения в молоке молочных животных остается ниже адекватной концентрации, пригодной для потребления человеком, т.е. обеспечивается нулевое время задержки для потребления молока при местном применении эндектоцидов (концентрация в молоке 4"-ацетиламино-4" – деоксиавермектина В1 (L-653648) при нулевом задерживании в молоке составляет 48 нг/мл).

Носителями являются олеоильный спирт, пропиленгликоль и его эфиры, такие как пропилен дикаприлат/дикапринат, лаурат пропиленгликоля и другие подобные, гликолевые эфиры, такие как моноэтиловый эфир этиленгликоля, монобутиловый эфир диэтиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля и другие подобные, и глицериды, такие как PEG-6 триглицерид каприловой /капроновой кислот, диглицерилсукцинат каприловой/ каприновой кислот, полиглицерилизованные глицериды и другие подобные, предпочтительно пропилен каприлат/ капринат или каприлат/капринат глицерид, доступные под такими торговыми названиями, как Miglyol 810, 812, 818, 829 и 840, Softigen и Labrasol[®] (I) в пропилен дикаприлата/ дикаприна и PEG-6 триглицерида каприловой/ каприновой кислот показывает смесь двух компонентов в соотношении 65–80/15–30.

Вышеприведенные носители придают препаративной форме хорошую проникающую способность и намазывающую способность активного соединения даже при низких температурах.

Предпочтительные авермектиновые соединения Е1 имеют предпочтительную структурную формулу



где пунктирная линия означает простую связь, R_1 представляет собой водород, R_2 является изопропилом или втор-бутилом, R_6 означает гидрокси, amino, моно- или ди- (C_1-C_6) алкиламино или C_1-C_6 алканойламино, и R_7 описывает водород, гидрокси или низший алкил.

Примерами предпочтительных соединений текущей Е1 препаративной формы является

4"-кетоавермектин В1,
4"-кетоавермектин В2,
4"-кето-22,23-дигидроавермектин В1,
4"-кето-22,23-дигидроавермектин В2,
4"-деокси-4"-аминоавермектин В1,
4"-деокси-4"-аминоавермектин В2,
4"-деокси-4"-амино-22,23-дигидроавермектин В1,
4"-деокси-4"-амино-22,23-дигидроавермектин В2,
4"-деокси-4"-ацетиламиноавермектин В1,
4"-деокси-4"-ацетиламиноавермектин В2,
4"-деокси-4"-ацетиламино-22,23-дигидроавермектин В1,
4"-деокси-4"-ацетиламино-22,23-дигидроавермектин В2,
4"-деокси-4"-диметиламиноавермектин В1,
4"-деокси-4"-диметиламиноавермектин В2,
4"-деокси-4"-диметиламино-22,23-дигидроавермектин В1,
4"-деокси-4"-диметиламино-22,23-дигидроавермектин В2,
4"-деокси-4"-п-хлорбензолсульфониламино-22,23-дигидроавермектин В1,
4"-деокси-4"-п-хлорбензолсульфониламино-22,23-дигидроавермектин В2,
4"-деокси-4"-(2-метилбензолсульфониламино)авермектин В1,
4"-деокси-4"-(2-метилбензолсульфониламино)авермектин В2.

Соединения "b", содержащие 25- изопропил группу, нет необходимости отделять от соответствующего "a" соединения с 25- вторбутил группой. Соединения обычно выделяются в виде смеси двух соединений, содержащих по крайней мере 80% втор-бутильного соединения и не более 20% изопропильного соединения. Таким образом ссылки в текущей заявке на "a" соединения, такие как В1а, А1а и другие подобные, истолковываются на самом деле как содержащие некоторую часть соответствующего "b" соединения. Или же иногда

смесь представляется ссылкой на В1 или В2 соединения или разделением "а" соединения и "b" соединения чертой (/), например так В1а/В1b, В2а/В2b и другие подобные. Кроме того, продуктами синтетических методов, таких как рецемизация или эимеризация, методик известных по предшествующим работам, могут быть смеси стереоизомеров. В частности, стереоизомеры по 13- и 23-положениям могут ориентироваться такими группами, представляющими или α -, или β -, которые располагаются, соответственно, ниже или выше основной плоскости молекулы. В каждом случае как α -, так и β -конфигурации и по другим положениям включаются в область этого изобретения.

В случае препаративной формы авермектина для местного применения невозможно обеспечить препаративную форму, которая бы обладала приемлемой эффективностью против эктопаразитов, особенно против *Chorioptes*. Кроме того, имеющиеся в настоящее время препаративные формы для местного применения не обеспечивают нулевого времени задерживания для потребления молока при применении эндектоцидов, что таким образом мешает использованию таких соединений на животных, продуцирующих молоко.

Е1 текущего изобретения дает преимущества препаративных форм в виде растворов для местного применения, которые обеспечивают эффективную обработку животных и защиту их от эндопаразитов и эктопаразитов, особенно *Chorioptes* и в то же самое время сохраняют концентрацию активного вещества в молоке молочных животных ниже безопасного для потребления человеком уровня. Дополнительные преимущества этого изобретения включают препаративная форма не огнеопасна, не смывается быстро дождем, обладает хорошим размазыванием, используются при низких температурах и хорошо совмещаются с применяемыми в настоящее время дозирующими устройствами.

Е1 может содержать авермектиновое соединение и гликолевый или глицеридовый носитель в качестве единственных ингредиентов. Препаративные формы обычно получают введением безопасного и эффективного количества от 0,005 до 10 мас % авермектинового компонента, более предпочтительно от 0,01 до 5 мас %. Наиболее предпочтительно использовать препаративную форму, содержащую приблизительно 0,5% авермектина. При использовании предпочтительной величины дозы примерно 5 мл для обработки животного весом 50 кг препаративная форма содержит от примерно 1,0 до 50 мг авермектинового соединения на мл раствора. Гликолевый или глицеридный носитель добавляют к препаративной форме от примерно 40 до 100% q s об/об (q s = количество, необходимое для достижения общих 100% об/об).

Наиболее предпочтительная препаративная форма для Е1 содержит в добавление к гликолю, глицерину или их производным и соединению авермектина, антиоксидант, такой как пропилгаллат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), монотиоглицерол и другие подобные, предпочтительно ВНТ. Антиоксиданты обычно добавляют к препаративной форме в количестве от 0,005 до 1,0% (мас/об). Также могут использоваться добавки, такие как

Crodamol CAP, тицерин обычный, Tween 80 пропиленгликоль и другие подобные, предпочтительно Crodamol CAP. Обычно добавки добавляют к препаративной форме в количестве вплоть до 60% объема носителя, гликоля или глицерида, предпочтительно вплоть до 40% объема носителя.

Е1 получают при растворении соединения авермектина в примерно 50–100% объема вышеприведенного носителя, затем доводят до объема 100% при добавлении конечного объема носителя или добавок. Антиоксидант и добавки могут смешиваться с вышеуказанными носителями до смешения с авермектином или до добавления в виде конечного объема растворителя.

Для того, чтобы можно было более полно понять Е1 воплощение изобретения приводится следующий пример. Он не ограничивает изобретения.

Препаративные формы этого изобретения зависят от определенного авермектинового соединения и обработки. Авермектин растворяют в примерно 50% гликолевого или глицеридного носителя. После растворения необязательно добавляют антиоксидант и/или добавку, затем объем доводят до 100% с конечным объемом гликолевого или глицеридного носителя. Раствор смешивают до получения гомогенного раствора. Обычно смешение достаточно проводить при комнатной температуре (15–25°C), однако, если необходимо, может быть полезным нагревание вплоть до 50°C. Следующие примеры, не ограничивая изобретения, предлагают композиции настоящего изобретения, которые обычно формулируются смешением компонентов, как показано выше.

Композиция I

4"-ацетиламино-4"-деокси-авермектин В1	0,5% мас/об
ВНТ	0,01% мас/об
Crodamol CAP	10,0% об/об
Miglyol 840 (q s)	100,0% об/об

Композиция II

4"-ацетиламино-4"-деокси-авермектин В1	0,5% мас/об
ВНТ	0,01% мас/об
Miglyol 840 (q s)	100,0% об/об

Композиция III

4"-ацетиламино-4"-деокси-авермектин В1	0,5% мас/об
ВНТ	0,01% мас/об
Изопропилмиристат	10,0% об/об
Miglyol 840 (q s)	100,0% об/об

Композиция IV

4"-ацетиламино-4"-деокси-авермектин В1	0,5% мас/об
Триацетин	50,0% об/об
Miglyol 840 (q s)	100,0% об/об

Композиция V

4"-ацетиламино-4"-деокси-авермектин В1	0,5% мас/об
Softigen 767	65,0% об/об
Miglyol 840	25,0% об/об
Этанол (q s)	100,0% об/об

Композиция VI

4"-ацетиламино-4"-деокси-авермектин В1	0,5% мас/об
--	-------------

Softigen 767 65,0% об/об
 изопропанол (q s) 100,0% об/об
 Композиция VII
 4"-ацетиламино-4"-деокси-
 авермектин В1 0,5% мас/об
 ВНТ 0,01% мас/об
 Dowanol (q s) 100,0% об/об
 Crodamol CAP является торговым назва-
 нием смеси изопропилмиристата, цетилоктаноата
 и стерилоктаноата, Dowanol ДВ – торговое назва-
 ние бутилового эфира диэтиленгликоля

Е1 пример II

Приведенные ниже данные показывают кон-
 центрацию авермектина (нг/мл) в молоке коров
 после местного применения некоторых из вышеп-
 риведенных препаративных форм, концентрация
 авермектина сохраняется ниже 48 нг/мл, что яв-
 ляется концентрацией авермектина в молоке, тре-
 буемой для нулевого задерживания использова-
 ния молока

Концентрация 4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектина В1 (нг/мл) в молоке коров после
 местного применения препарата
 Обработка А Miglyol 840/ВНТ/500 мкг/кг

Животные	Количество дней после обработки							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5950	0,0	1,5	5,0	6,4	9,5	8,7	8,1	6,3
5931	0,0	6,0	23,2	13,0	7,1	4,2	2,5	1,7
5932	0,0	3,4	4,8	3,4	3,1	2,0	1,6	3,4
5938	0,0	5,6	15,5	9,6	8,5	4,5	3,7	3,1
Среднее значение								
СКО	0,0	4,1	12,1	8,1	7,1	4,9	4,0	3,6
		2,1	8,9	4,1	2,8	2,8	2,9	1,9

Обработка В Триацетин / Miglyol 840 (50/50) /500 мкг/кг

Животные	Количество дней после обработки							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5946	0,0	1,2	2,9	4,0	5,0	4,7	4,1	2,9
5949	0,0	2,7	13,3	11,4	8,6	5,3	3,5	2,8
5929	0,0	1,3	2,8	4,1	5,8	5,7	4,2	3,0
5928	0,0	4,9	14,6	9,4	5,4	3,1	2,0	1,4
Среднее значение								
СКО	0,0	2,5	8,4	7,2	6,2	4,7	3,5	2,5
		1,7	6,4	3,8	1,6	1,1	1,0	0,8

Обработка С Softigen 767 / Miglyol 840 (70/30)/500 мкг/кг

Животные	Количество дней после обработки							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5948	0,0	1,1	4,5	6,4	6,6	7,1	5,4	3,8
5930	0,0	1,4	3,8	3,9	5,8	9,0	7,6	4,9
5927	0,0	2,7	6,0	7,0	7,6	5,5	4,6	3,7
5934	0,0	1,9	4,7	10,6	15,0	8,3	4,9	3,2
Среднее значение								
СКО	0,0	1,8	4,8	7,0	8,8	7,5	5,6	3,9
		0,7	0,9	3,9	4,2	1,5	1,4	0,7

Обработка D Miglyol/Crodamol CAP (90/10) – 500 мкг/кг

Животные	Количество дней после обработки							
	0	1	2	3	4	5	6	7
6384	0,0	2,1	4,8	6,8	7,6	5,7	5,4	3,8
6385	0,0	7,3	7,1	6,1	4,8	3,3	2,7	2,3
6379	0,0	10,0	10,6	7,8	5,4	2,9	1,9	1,7
6386	0,0	2,7	6,0	6,0	5,8	4,1	5,4	5,2
6377	0,0	5,2	9,7	8,7	9,8	4,8	2,9	2,5
6382	0,0	7,7	15,5	11,8	8,7	4,7	3,3	2,3
Среднее значение								
СКО	0,0	5,8	9,0	7,9	7,0	4,3	3,6	3,0
		3,1	3,9	2,2	2,0	1,0	1,5	1,3

Обработка E Miglyol/Crodamol CAP (90/10) – 250 мкг/кг

Животные	Количество дней после обработки							
	0	1	2	3	4	5	6	7
6389	0,0	1,2	2,7	2,8	2,6	1,9	1,7	1,4
6381	0,0	1,0	1,6	1,8	2,8	2,5	2,6	2,0
6380	0,0	2,8	5,5	4,4	3,5	2,0	1,5	0,0
6378	0,0	2,4	4,8	4,0	2,9	1,6	1,1	0,0
6376	0,0	1,8	4,2	4,3	4,3	3,1	2,4	1,9
6388	0,0	0,0	1,3	1,7	2,8	2,3	2,0	1,9
Среднее значение								
СКО	0,0	1,5	3,4	3,2	3,2	2,2	1,9	1,2
		1,0	1,7	1,2	0,6	0,5	0,6	1,0

Обработка F Триацетин / Miglyol 840 (50/50) /500 мкг/кг

Животные	Количество дней после обработки							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5977	0,0	1,4	6,8	6,9	4,3	3,4	3,0	2,2
5976	0,0	2,1	10,8	13,8	5,7	5,6	2,9	1,8
Среднее значение								
СКО	0,0	1,8	8,8	10,4	5,0	4,5	3,0	2,0
		0,5	2,8	4,9	1,0	1,6	0,0	0,3

Обработка G IPA/ Softigen 767 (40/60)/500 мкг/кг

Животные	Количество дней после обработки							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5984	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	0,7	1,0	1,6
5980	0,0	0,5	0,6	1,6	1,3	2,9	2,3	2,8
5987	0,0	0,0	0,5	0,9	3,1	6,3	4,6	5,0
5982	0,0	0,0	2,0	3,8	3,8	3,5	2,2	1,6
Среднее значение								
СКО	0,0	0,0	0,8	1,7	2,2	3,4	2,5	2,8
		0,0	0,9	1,5	1,5	2,3	1,5	1,6

Примечание: Образцы с концентрацией 4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектина, равной или меньшей 0,4 нг/мл, сообщаются как образцы с концентрацией 0 нг/мл

Е1 пример III

Для оценки некоторых из вышеприведенных препаративных форм проводят испытания их эффективности с *Chorioptes* и ключевыми эндопаразитами. В каждом опыте, оценивающем *Chorioptes*

четыре коровы заражают *Chorioptes bovis* на день – 1 и проводят обработку на день 0. В опытах, оценивающих эндопаразитов, животные заражаются *Oesophagostomum*, и *Trichuris*, *Dictyocaulus* в 17,7 и 7 день перед обработкой препаративной формой. Результаты приведены ниже

Животные	Количество клещей <i>Chorioptes</i>					
	День					
	1	7	14	21	27	35
Trf 1- необработанный контроль						
H215	32	3	0	10	0	0
H208	6	19	15	3	4	17
H229	708	5024	2546	601 ^a	11477 ^b	6835
H233	511	875	1430	889 ^a	1432 ^b	1339
Trf 2 - 4"-aa-4" деокси в Miglyol 840/Crodamol CAP/ВНТ при 500 мкг/кг						
H224	22	1	79	2	0	0
H223	17	0	0	0	0	0
H234	1018	1007	895	0 ^a	0 ^b	0
H230	378	265	2	5 ^a	0 ^b	150
Trf 3 - 4"-aa-4" деокси в Miglyol 840/ВНТ при 500 мкг/кг						
H226	182	3	0	1	0	0
H218	3	0	0	0	0	0
H228	1644	659	16	0 ^a	0 ^b	0
H231	233	358	603	133 ^a	89 ^b	5

^a день 20

^b день 28

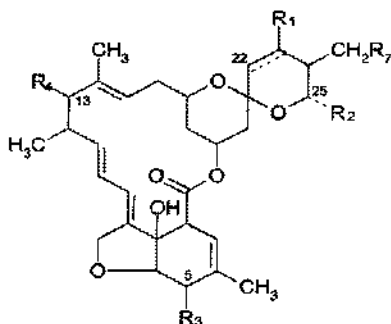
4"-aa-4" деокси = 4" – ацетиламино-4"-деокси авермектин В1

Количество нематод при обработке 4"-aa-4" деокси
Общее количество основано на 10% аликвотных пробах
(количество *Dictyocaulus* является общим количеством)

Животные количество	Oesophagost	Oesophagost	Inchuris	Dictyocaulus
	взрослые особи		взрослые особи	
	spp Adult	spp Ly	spp Adult	spp
Trf 1 - необработанный контроль				
2477	0	0	20	3
2374	50	0	0	0
2259	0	0	50	17
41	240	0	80	14
Trf 2 - 4"-aa-4" деокси в Miglyol 840 Crodamol CAP/ВНТ (0,5 % / q s / 10 % / 0,01 %) при 500 мкг/кг				
2456	0	0	0	0
2478	0	0	0	0
5	0	0	0	0
2454	0	0	0	0
Trf 3 - 4"-aa-4" деокси в Miglyol 840 ВНТ (0,5 % / q s / 0,01 %) при 500 мкг/кг				
2510	0	0	0	0
2358	0	0	0	0
40	0	0	0	0
2258	0	0	0	0
Trf 4 - 4"-aa-4" деокси в Miglyol 840/лаурогликоль/ ВНТ(0,5 % / q s / 10 % / 0,01 %) при 500 мкг/кг				
2528	0	0	0	0
2443	0	0	0	0
44	0	0	0	0
2298	0	0	0	0

Другое предпочтительное воплощение (E2) текущей препаративной формы включает препаративную форму в растворе для местного применения на основе смеси растворителей из воды и/или растворителей с относительно высоким давлением паров, таких как этанол, метанол, изопропанол, ацетон и другие подобные, более предпочтительно этанол, полимерного материала, такого как поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза и другие подобные, более предпочтительно поливинилпирролидон (молекулярная масса от примерно 20000 до 65000, предпочтительно 45000), замещенные производные протеинов кожи или волос, такие как гидролизованные протеины пшеницы, гидролизованные животные протеины, производные желатина, производные коллагена и другие подобные, спиртовые растворимые сополимеры, такие как акрилат/трет-октилпропенамидный сополимер и другие подобные, и катионные четвертичные аминные соли и другие подобные. Форма обладает эффективностью, которая продлевается вплоть до полных четырех недель. Полимерный материал помогает сохранить препарат на поверхности кожи более длительный период при помощи того, что препарат остается на поверхности кожи после того, как растворители улетучиваются после применения. Оставшийся авермектин и полимер не изменяют внешнего вида волосяного покрова животных и авермектин высвобождается диффузией и/или эрозией полимера.

Предпочтительные соединения авермектина E2 имеют следующую структурную формулу



где R₁, R₂ и R₃ описаны выше, R₄ является водородом, гидроксильной или полиалкокси и штриховая линия показывает простую или двойную связь при 22, 23 – положении, при условии, что R₂ является гидроксильной только когда штриховая линия показывает простую связь.

Примерами предпочтительных соединений настоящего изобретения являются

- 4"-кетоавермектин B1,
- 4"-кетоавермектин B2,
- 4"-кето-22,23-дигидроавермектин B1,
- 4"-кето-22,23-дигидроавермектин B2,
- 4"-деокси-4"-аминоавермектин B1,
- 4"-деокси-4"-аминоавермектин B2,
- 4"-деокси-4"-амино-22,23-дигидроавермектин B1,
- 4"-деокси-4"-ацетиламиноавермектин B1,
- 4"-деокси-4"-ацетиламиноавермектин B2,

4"-деокси-4"-ацетиламино-22,23-дигидроавермектин B1,

4"-деокси-4"-ацетиламино-22,23-дигидроавермектин B2,

4"-деокси-4"-диметиламиноавермектин B1,

4"-деокси-4"-диметиламиноавермектин B2,

4"-деокси-4"-диметиламино-22,23-дигидроавермектин B1,

4"-деокси-4"-диметиламино-22,23-дигидроавермектин B2,

4"-деокси-4"-п-хлорбензолсульфониламино-22,23-дигидроавермектин B1,

4"-деокси-4"-п-хлорбензолсульфониламино-22,23-дигидро-13-O-[(2-метоксиэтокси)метил]авермектин B1 агликон (далее упоминается как 13-O-MEM AVM),

4"-деокси-4"-(2-метилбензолсульфониламино)авермектин B1,

4"-деокси-4"-(2-метилбензолсульфониламино)авермектин B2,

13-эпи-О-(метоксиметил)-22,23-дигидроавермектин B1 агликон (далее упоминается как 13-O-MOM AVM)

Наиболее предпочтительным соединением является 22,23-дигидро-13-O-[(2-метоксиэтокси)метил]авермектин B1 агликон (упоминается далее как 13-O-MEM AVM)

Препаративная форма авермектина в формах для местного применения не может обеспечить препаративную форму, которая обеспечивает превосходную длительную эффективность против эктопаразитов, особенно против блох и клещей. Кроме того, применяемые в настоящее время препаративные формы для местного применения не обеспечивают достаточной эффективности против эндопаразитов, особенно против сердечного гельминта и нематод.

E2 воплощение текущей препаративной формы дает преимущества препаративной формы в виде раствора для местного применения, которая обеспечивает обработку животных с длительным эффективным действием и защиту их от эндопаразитов и эктопаразитов, особенно блох, клещей, чесоточных клещей, ангиостомы, аскарид и сердечного гельминта. Дополнительным преимуществом этого изобретения является то, что препаративная форма вытесняется не быстро при облучении с животными, она хорошо размазывается и используется даже при низких температурах.

E2 воплощение настоящей препаративной формы может содержать соединение авермектина, спирт, воду и полимер в качестве единственных ингредиентов. Препаративные формы обычно получают введением авермектина в количестве от примерно 0,005 % мас до примерно 30% от общего состава, предпочтительно от 0,1 до 10% мас и более предпочтительно примерно 5% мас активного ингредиента. При предпочтительной дозе примерно 0,5–50 мг/кг препаративную форму применяют в дозе 0,05–4,0 мг/кг веса тела. Полимер присутствует в составах настоящего изобретения в количествах, изменяющихся от примерно 0% до 20% мас/об, предпочтительно от примерно 0,5 до 10% мас/об по весу общей композиции и вплоть до 95% объема спирта, q s до 100% водой.

Предпочтительное E2 воплощение содержит в дополнение к полимеру, спирту, воде и сое-

динению авермектина дополнительные ингредиенты, такие как антиоксиданты и глицоль, глицериды, глицеролевые эфиры и их производные, указанные выше. Антиоксиданты обычно добавляют к препаративной форме в количестве от 0,005 до 1,0% (мас/об), они могут быть пропилгаллатом, BHA (бутилированным гидроксианизолом), BHT (бутилированным гидрокситолуолом), моноглицерин и другие подобные, предпочтительно BHT.

E2 препаративную форму получают растворением соединения авермектина в требуемом объеме спирта. Затем антиоксидант и один из полимерных материалов, перечисленных выше, растворяют в смеси спирт/авермектин, после чего объем доводят до 100% добавлением оставшегося объема воды. Раствор перемешивают до однородного состояния. Либо, или BHT, или полимер, или оба сразу могут добавляться до внесения соединения авермектина.

Следующие примеры приводятся для того, чтобы наиболее полно можно было бы понять E2 воплощение изобретения. Они не ограничивают изобретения.

Примеры E2 изобретения

E2 препаративные формы этого изобретения, которые могут использоваться, зависят от отдельного соединения авермектина и обработки. Для испытания эффективности E2 препаративных форм против блох и клещей получены следующие композиции:

Композиция VIII

13-O-MEM AVM	0,3% мас/об
поливинилпирролидон	5,0% мас/об
Cremophor RH-40	1,0% мас/об
Безводный (денатурированный)этанол	40,0% об/об
Softigen 767	20,0% об/об
вода (q s)	100,0 об/об

Композиция IX

13-O-MEM AVM	0,3% мас/об
поливинилпирролидон	5,0% мас/об
Безводный этанол	75,0% об/об
Вода (q s)	100,0 об/об
BHT	0,01% мас/об

Композиция X

13-O-MOM AVM	5,0% мас/об
поливинилпирролидон	5,0% мас/об
Безводный этанол	90,0% об/об
Вода (q s)	100,0 об/об
BHT	0,01% мас/об

Композиция XI

13-O-MEM AVM	0,6% мас/об
поливинилпирролидон	5,0% мас/об
Безводный этанол	75,0% об/об
Вода (q s)	100,0 об/об
Витамин E	0,02% об/об

Композиция XII

13-O-MEM AVM	0,6% мас/об
гидролизированный протеин пшеницы	3,0% мас/об
Безводный этанол	90,0% об/об
Вода (q s)	100,0 об/об
Витамин E	0,02% об/об

Композиция XIII

13-O-MEM AVM	0,6% мас/об
Ethocel	2,0% мас/об
Безводный этанол	90,0% об/об
Вода (q s)	100,0% об/об
Витамин E	0,02% об/об

Композиция XIV

13-O-MEM AVM	0,6% мас/об
поливинилпирролидон	5,0% мас/об
Безводный этанол	80,0% об/об
Вода (q s)	100,0% об/об
Витамин E	0,002% об/об
Miglyol	0,8% об/об

Композиция XV

13-O-MEM AVM	0,6% мас/об
акрилаты/трет-октилпропенамидный сополимер	1,0% мас/об
Поливинилпирролидон	2,0% мас/об
Безводный этанол	80,0% об/об
Вода (q s)	100,0% об/об
Витамин E	0,02% об/об

Softigen 767 торговое название PEG-6 каприлат/капринат глицерида, Cremophor RH-40 – торговое название смеси полиэтиленглицерина и глицоль оксистеарата и Ethocel – торговое название этилцеллюлозы.

Вышеприведенную композицию X применяли местно во многих местах, обычно 2–6 точках, расположенных равностоящее между шеей и хвостом по спине зараженных блохами собак. Подсчет проводили расчесыванием волос, удалением и подсчетом живых паразитов на собаке в определенное время. Наблюдаемое уничтожение блох при разном количестве 13-O-MEM AVM приведено в таблице 1 ниже, где 60 собак подразделялось на четыре группы обработки. Собаки заражались 100 не кормленными, взрослыми блохами, иногда обозначенными нижней стрелкой (↓), которая эквивалентна трем дням перед проведением подсчета блох. Обработку проводили в день – 0. Таблица 2 суммирует результаты подобного теста, оценивающего эффективность композиции, содержащей 13-O-MEM AVM (названный 2-MEM) в различных формах, при обработке клещей.

Настоящие препаративные форму могут использоваться для местного применения на теплокровных животных для обеспечения долгодействующих обработки и защиты против эндопаразитов и эктопаразитов или локально в месте заражения, или в многочисленных точках, обычно 2–6 точках (многоточечное применение), вдоль спины домашних и комнатных животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, кошки, собаки и другие подобные.

Данные по эффективности 13-O-MEM AVM в основе, содержащей 90% об/об безводного этанола, 5% мас/об поливинилпирролидона с молекулярным весом примерно 45000, 0,01% мас/об BHT и q s до 100% об/об воды, против блох (*Ctenocephalides felis*) в опытах 13979 и 13981 приведены в табл. 1.

Среднее геометрическое на основе превращения в (подсчет +1) представлено в табл. 2.

Таблица 1

Переменные	Контроль	мг/кг 10	мг/кг 15	мг/кг 20	мг/кг 25
Количество обработанных собак					
Опыт 13979	6	6	6	6	6
Опыт 13981	6	6	6	6	6
Количество подсчитанных блох (% снижения от контроля)					
День – 1↓					
Опыт 13979	66,3	71,7	64,1	65,2	70,2
Опыт 13981	80,4	80,5	82,1	81,0	83,6
Общее	73,0	76,0	72,5	72,7	76,6
День 0 обработка					
День 3					
Опыт 13979	78,9	1,5	0,0	0,6	0,7
Опыт 13981	75,0	1,7	3,8	0,9	1,2
Общее	76,9	1,6	1,2	0,8	0,9
		(97,9%)	(98,4%)	(99,0%)	(98,8%)
День 13 ↓					
День 16					
Опыт 13979	101,5	14,0	4,1	0,5	0,3
Опыт 13981	85,6	5,3	4,8	0,3	0,1
Общее	93,2	8,7	4,5	0,4	0,2
		(90,7%)	(95,2%)	(99,5%)	(99,8%)
День 20 ↓					
День 23					
Опыт 13979	86,5	14,9	7,9	1,2	1,0
Опыт 13981	80,9	8,6	4,0	4,1	1,4
Общее	83,7	11,3	5,6	2,4	1,2
		(86,5%)	(93,3%)	(97,2%)	(98,5%)
День 30 ↓					
День 33					
Опыт 13979	85,0	39,8	18,2	5,2	2,9
Опыт 13981	86,1	48,4	5,0	26,2	3,3
Общее	85,6	43,9	5,0	12,0	3,1
		(48,7%)	(88,6%)	(86,0%)	(96,4%)

Таблица 2

Группа, обработка		Подсчет клещей, дни								
1	Собака Dog	↓0	1	2	↓14	15	↓21	22	↓28	29
	1297	13	8	9	13	15	14	22	14	17
	1441	7	7	11	17	17	31	33	21	26
	1668	18	21	19	11	10	19	26	13	13
Необработанный контроль	1657	16	18	17	18	16	19	18	27	16
	1680	13	10	12	12	19	20	20	19	13
	1686	17	12	14	13	15	21	26	19	17
Среднее геометрическое		13,5	11,8	13,3	13,8	15,1	20,1	23,7	18,3	16,5
2	1700	6	0	0	5	0	12	1	12	6
2-MEM	1669	13	9	6	4	2	12	6	11	11
EtOH/вода	1593	12	7	6	0	0	0	0	0	0
+PVP/вит E	1304	6	8	1	2	0	12	1	14	5
2 мл/кг	1687	18	12	6	4	0	8	9	10	6
	1658	8	4	2	2	0	3	2	5	2
Среднее геометрическое		9,7	5,0	2,6	2,3	0,2	5,6	2,1	6,3	3,7
Процент снижения		-	75,4	80,7	83,1	98,7	72,4	91,3	65,4	77,7
3	1674	20	2	0	4	0	6	2	7	6
2-MEM	1314	10	2	0	0	0	2	0	0	0
EtOH/вода	1515	12	4	1	2	0	0	1	1	0
+PVP/вит E	1274	13	0	2	2	0	7	5	10	12
1 мл/кг	1553	9	3	3	0	0	13	6	4	2
	1303	12	8	2	1	0	19	10	9	9
Среднее геометрическое		12,3	2,4	1,0	1,1	0	5,0	2,7	3,5	2,7
Процент снижения		-	79,4	92,2	91,9	100	75,1	88,4	80,6	83,4
4	1268	25	11	3	3	1	12	9	11	7
2-MEM	1659	15	11	4	1	0	5	1	18	4
EtOH/вода	1656	14	9	5	1	0	6	1	12	3
+PVP/вит E	1410	14	6	0	3	1	6	2	7	7
2 мл/кг	1282	15	5	0	2	0	0	0	10	5
	2412	20	3	1	0	0	9	16	6	3
Среднее геометрическое		16,8	6,9	1,5	1,4	0,3	4,8	2,6	10,1	4,6
Процент снижения		-	41,3	88,7	89,8	98,3	76,1	89,2	45,1	72,2

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03