



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98117** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61D 99/00**  
**A61P 33/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2009 02341</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Хееп Іріс (DE),</b> <b>Мундт Ханс-Крістіан (DE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>08.08.2007</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>БАЄР ЕНІМАЛ ХЕЛС ГМБХ,</b> D-51368 Leverkusen, Germany (DE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.04.2012</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10 2006 038 292.7</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/065713 A2, 21.07.2005 WO 02/14288 A1, 21.02.2002 WO 00/19964 A2, 13.04.2000 WO 2004/062673 A1, 29.07.2004
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>16.08.2006</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>DE</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>27.04.2009, Бюл.№ 8</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.04.2012, Бюл.№ 8</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/EP2007/006992,</b> <b>08.08.2007</b>		

**(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТРИАЗИНІВ ДЛЯ БОРОТЬБИ З ІНФЕКЦІЯМИ, ВИКЛИКАНИМИ КОКЦИДІЯМИ**

**(57) Реферат:**

Винахід належить до медицини та ветеринарії і стосується трансдермального застосування триазинів, таких як толтразурил або поназурил, для боротьби з інфекціями, викликаними кокцидіями, у тварин та людей.

UA 98117 C2



Даний винахід належить до трансдермального застосування триазинів, таких як толтразурил або поназурил, для боротьби з інфекціями, викликаними кокцидіями, у тварин та людей.

Кокцидіоз представляє собою паразитарне інфекційне захворювання, що часто виникає у тварин. Так, наприклад, найпростіші родів *Eimeria*, *Isospora*, *Neospora*, *Sarkosporidien* та *Toxoplasma* викликають всесвітньо поширений кокцидіоз. Вагомими для сільського господарства є, наприклад, інфекційні захворювання свиней, викликані кокцидіями роду *Isospora*, або великої рогатої худоби, викликані кокцидіями роду *Eimeria*. Інфекційні захворювання, викликані *Isospora suis*, лише в останні роки були визнані причиною діареї у поросят та інтенсивно досліджувалися. Як правило, потрапляє до поросяти із навколишнього середовища або передається від поросяти до поросяти через ооцисти, які містять відповідно два спороциста та два спорозоїта. Розмноження стадій паразитів відбувається в клітинах епітелію ворсинок тонкого кишечника, присутність спеціальних кишкових стадій у печінці, селезінці та лімфатичних вузлах постійно досліджується. До клінічних проявів захворювання належить некротичне запальне руйнування клітин епітелію кишечника з атрофією ворсинок і пов'язані з цим порушення травлення та всмоктування. Ознакою гострого захворювання є водянистий білувате або жовте випорожнення, що здебільшого спостерігається на 2-3 тижні життя. Заражені поросята гірше набирають вагу. До цього часу боротьба із цим захворюванням була недостатньо ефективною. Антибіотики є неефективними, зокрема радили застосовувати сульфонаміди, однак зазвичай для лікування було вже надто пізно. Інші можливості лікування є суперечливими: застосування, наприклад, моненсину, ампроліуму або фуразолідону при дослідженні на експериментально заражених поросятах не запобігали розвитку захворювання. При проведенні нових обстежень в окремих господарствах, незважаючи на гарну гігієну, до 92 % всіх опоросів могли бути заражені *Isospora suis*.

Триазини, зокрема толтразурил та поназазурил, а також їх дія проти кокцидій відомі з ряду публікацій, див. зокрема DE-OS 27 18 799 та DE-OS 24 137 22. Із WO 99/62519 відомі напівтверді водні композиції толтразурилсульфону (поназурилу). Відомими є також той факт, що зокрема толтразурил є придатним для лікування кокцидіозу (наприклад, *Isospora suis*) у свиней. Див. також, наприклад, такі публікації. Don't forget coccidiosis, update on Isosporosis in piglets. Part I, Pig Progress volume 17, No2, 12-14; Mundt, H.-C, A. Dauschies, V. Letkova (2001): be aware of piglet coccidiosis diagnostics. Part II, Pig Progress volume 17, No 4, 18-20; Mundt, H.-C, G.-PI Martineau, K. Larsen (2001): control of coccidiosis Part III, Pig Progress volume 17, No 6, 18-19.

Кокцидіози у випадку великої рогатої худоби, викликані інфекціями різних патогенних видів *Eimeria* (наприклад, *E. bovis* та *E. Zurnii*) проявляються як захворювання, що протікають з діареєю різного ступеню тяжкості (проніс з кров'ю, який закінчується смертю).

Трансдермальне введення лікарських засобів у випадку тварин є особливо простим та зручним. Трансдермальне введення у випадку тварин є переважним у порівнянні з традиційним пероральним введенням також тому, що трансдермальне введення пов'язане з меншим стресом для тварин. Однак оскільки часто дуже складно одержати трансдермальні композиції, які б повністю відповідали всім вимогам, трансдермальне введення при боротьбі з інфекціями, викликаними кокцидіями, до цього часу не було особливо розповсюджене на практиці. Таким чином торгових продуктів цього типу дотепер не існувало.

В WO 96/38140, DE 10049468 або WO 00/37063 описані засоби для боротьби з кокцидіозом у тварин. Поряд з іншими видами у загальній формі тут згадується також зовнішнє застосування.

Однак відомо також, що шкіра різних видів тварин значно відрізняється одна від іншої і тому у випадку цих видів тварин її не завжди може порівнювати. Тому не можна виходити з того, що активна речовина при трансдермальній обробці є ефективною у випадку будь-якого виду тварин або у випадку людини, якщо її дія доведена лише для певного виду тварин.

Нещодавно з'ясували, що активні речовини на основі триазину у складі композицій для трансдермального введення проявляють систематичну дію у боротьбі з інфекціями, викликаними кокцидіями, передусім у випадку тварин, зокрема ссавців та особливо корисних ссавців (сільськогосподарських тварин).

Вирішальним для ефективної на практиці трансдермальної композиції є той факт, що вдається досягти достатньо високого рівня активної речовини в сироватці крові та активні речовини досягають збудників. Бажаною при цьому є повна ефективність при звичайних дозуваннях.

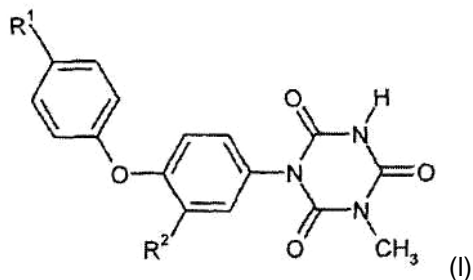
Несподівано з'ясували, що у випадку триазинів при трансдермальному введенні повна ефективність може бути досягнута при застосуванні звичайного дозування для перорального введення. Зазвичай при трансдермальному введенні дозування повинно бути значно більшим, ніж, наприклад, при пероральному введенні. Фахівці розраховують, що дозування при

дермальному застосуванні щонайменше у кілька разів вище дозування при пероральному введенні (J.H. Vaile and P. Davis, Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions, *Drugs*, 1998 Nov., 56 (5), 783-799. G. Graziani, G.A. Abbiati, E. Dolfini, R. Testa and G.P. Veto, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and toxicological properties of naproxen gel in laboratory animals, *Current therapeutic research*, Sept. 1987, 42 (3), 480-490. 3 P. Clays, A. Barel, J. Taeymans, *Perkutane Penetration von Medikamenten-Anwendung in der Physiotherapie, Sportverletzungen und Sportschaden, Sportphysiotherapie aktuell*, Dez. 1997, 19-23).

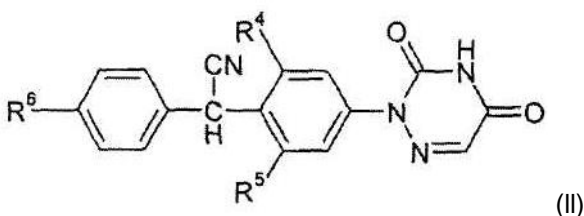
Так, наприклад, з'ясували, що за допомогою композицій для трансдермальної обробки досягається такий рівень активних речовин у сироватці кроликів, свиней та великої рогатої худоби, який необхідний для ефективної боротьби з інфекціями, викликаними кокцидіями.

Після нанесення композицій толтразурилу поливанням активна речовина всмоктується через шкіру всіх тварин. Це несподіваним чином відбувається також у випадку тварин, які майже не покриті волоссям. Захисна функція зовнішніх покривів тіла у таких тварин, майже не покритих волоссям, наприклад, у свиней, забезпечується товщам епідермісом. Особливо неочікуваним виявився той факт, що активна речовина всмоктується через таку товсту шкіру та зокрема також через особливо товстий у свині роговий шар шкіри (Stratum corneum). Крім того на відміну від інших покритих більшою кількістю волосся тварин активна речовина не всмоктується через численні волоссяні фолікули. Тому несподіванко став той факт, що в ході дослідження свиней масивне зараження інфекцією *Isospora suis*, збудником кокцидіозу у молочних поросят, вдалося контролювати обробкою толтразурилом шляхом поливання. Ефективність була доведена як клінічно (зменшення випадків діареї, прискорення процесу набирання ваги), так і паразитологічно (зменшення виділення ооцистів). Крім того всмоктування через шкіру підтверджується наявністю активної речовини та її основних метаболітів у різних тканинах тіла (сироватка, мускулатура, шкіра, печінка, нирки).

Тому винахід стосується застосування триазинів формул (I) або (II)



або



в яких

R¹ означає R³-SO₂- або R³-S-,

R² означає алкіл, алкокси, галоген або SO₂N(CH₃)₂ та

R³ означає галогеналкіл,

R⁴ та R⁵ незалежно один від одного означають водень або Cl та

R⁶ означає фтор або хлор,

а також їх фізіологічно прийнятних солей

для одержання засобів для трансдермального лікування інфекцій, викликаних кокцидіями, у тварин або людей.

Триазини самі по собі як активні речовини відомі як дуже ефективні засоби у боротьбі з інфекціями, викликаними кокцидіями, при цьому слід назвати триазинтріони, такі як, наприклад, толтразурил та поназурил, а також триазиндіони, такі як, наприклад, клазурил, диклазурил та летразурил.

Триазиндіони характеризуються формулою (II):

клазурил (R⁴=Cl, R⁵=H, R⁶=Cl у формулі (II)),

летразурил (R⁴=Cl, R⁵=Cl, R⁶=F у формулі (II)) та

диклазурил (R⁴=Cl, R⁵=Cl, R⁶=Cl у формулі (II)).

Найбільшу перевагу серед 1,2,4-триазиндіонів надають диклазурилу.

Згідно з винаходом особливу перевагу як активним речовинам надають триазинтріонам формули (I), в якій:

$R^2$  означає переважно алкіл oder алкокси, що містять відповідно до 4 атомів вуглецю, особливо переважно метил, етил, н-пропіл, ізопропіл.

5  $R^3$  означає переважно перфторалкіл, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, особливо переважно трифторметил або пентафторетил.

Переважні триазинтріони характеризуються формулою (I):

толтразурил ( $R^1=R^3-S-$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=CF_3$ ),

поназурил ( $R^1=R^3-SO_2-$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=CF_3$ )

10 Можливими є також комбінації з іншими активними речовинами, наприклад, з такими, які використовують для інших показань, наприклад, глистогінні засоби, антибіотики або дермальні протипаразитарні засоби.

Дозування триазину можна - як зазначено вище - варіювати залежно від виду тварини. Зазвичай дозування становить від 1 до 60 мг активної речовини на кг ваги тіла (мг/кг) тварини, яку піддають лікуванню, на день, переважно від 5 до 40 мг/кг та особливо переважно від 10 до 30 мг/кг.

Дозування при трансдермальній обробці згідно з винаходом може бути приблизно таким же або нижчим, ніж при пероральному введенні. При цьому під виразом "приблизно таке ж або нижче" слід розуміти, що дозування при трансдермальній обробці на день не перевищує 200 %, переважно не перевищує 150 %, особливо переважно не перевищує 110 %, зокрема не перевищує 100 % відповідного дозування при пероральному введенні в однакових умовах.

Дозування толтразурилу при пероральному введенні з зазвичай таким:

свині: 20 мг/кг ваги тіла,

велика рогата худоба: 15 мг/кг ваги тіла,

вівці: 20 мг/кг ваги тіла,

домашні птахи: 15 мг/кг ваги тіла.

Окрім домашніх птахів толтразурил в ході обробки вводять лише один раз, тобто, наприклад, у випадку свиней, великої рогатої худоби та овець під зазначеними дозуваннями розуміють як дозування на день, так і дозування на одну обробку. У випадку домашніх птахів зазначене дозування розподіляють на два дні.

Придатним для тварин препаративними формами є такі: розчини, суспензії або емульсії, як вводять як так звані Spot-on або Pour-on (композиції для поливання), наприклад, на спину або на шию тварин. Перевагу надають розчинам.

30 Композиції для поливання одержують шляхом розчинення, суспендування або емульгування активної речовини у придатних розчинниках або сумішах розчинників, що не подразнюють шкіру. Необов'язково використовують інші допоміжні речовини, такі як засоби, що сприяють розчиненню, речовини, що стимулюють всмоктування, антиоксиданти, консерванти, загусники, активатори адгезії, речовини, що регулюють значення pH, світлостабілізатори або барвники.

Як розчинники слід назвати: фізіологічно прийнятні розчинники, такі як вода, спирти, такі як, наприклад, одноатомні алканоли (наприклад, етанол або н-бутанол), багатоатомні спирти, такі як гліколі (наприклад, етиленгліколь, пропіленгліколь), поліетиленгліколі (наприклад, тетрагліколь), поліпропіленгліколі, гліцерин; ароматично заміщені спирти, такі як бензиловий спирт, фенілетанол, феноксиетанол; естери, такі як етиловий естер, бутилацетат, бензилбензоат, етилолеат; етери, такі як алкіловий етер алкіленгліколю (наприклад, монометиловий етер дипропіленгліколю, монобутиловий етер діетиленгліколю); кетони, такі як ацетон, метилетилкетон; ароматичні та/або аліфатичні вуглеводні, рослинні олії або синтетичні масла; гліцеринформаль, солкеталь (2,2-диметил-4-гідроксиметил-1,3-діоксолан), N-метилпіролідон, 2-піролідон, N,N-диметилацетамід, глікофуrol, диметилізосорбіт, лауроґліколь, пропіленкарбонат, октилдодеканол, диметилформамід, а також суміші зазначених розчинників.

Як засоби, що сприяють розчиненню, слід назвати: розчинники, які сприяють розчиненню активної речовини в основному розчиннику або запобігають її осадженню. Прикладами є полівінілпіролідон, поліоксиетильована касторова олія, поліоксиетильований естер сорбіту.

50 Речовинами, що стимулюють всмоктування, є:

- іонні речовини, наприклад, лаурилсульфат натрію;

- діалкілсульфоксиди, такі як, наприклад, диметилсульфоксид та децилметилсульфоксид;

- омега-амінокислоти та їх похідні, такі як, наприклад, додецилазациклопептан-2-он (Azone®), M-додецил-2-піролідон або додецилоксикарбонілпентилкарбамат (Transkarbam 12);

55

- біполярні апротонні розчинники, такі як, наприклад, диметилацетамід, диметилформамід, 2-піролідон, N-метилпіролідон;

- аліфатичні спирти, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як етанол або ізопропанол;

5 - багатоатомні спирти, такі як гліцерин або поліетиленгліколь, пропіленгліколь, діетиленгліколь або дипропіленгліколь;

- жирні спирти, такі як, наприклад, додеканол, олеїловий спирт або ізостеариловий спирт;

- естери та амідні органічних карбонових кислот: наприклад, естери з короткими ланцюгами, такі як етилацетат; естери жирних кислот, такі як гліцеринмонолаурат, гліцеринмоноолеат, олеїлолеат, діестер пропіленгліколю та каприлової/капронової кислоти; естери, що містять

10 аміногрупи, такі як додецил-N,N-диметиламіноацетат, або капсаїцин-подібний ноніамід;

- емульгатори з класу етерів поліоксиетилену та жирного спирту, наприклад, поліоксиетиленгліцеролу моностеарат, полісорбатів, наприклад, поліоксиетилен-20-сорбітмоноолеат або естерів сорбіту та жирної кислоти, наприклад, сорбітмонолаурат;

- аміни, такі як, наприклад, додециламін;

15 - карбамід або сполуки карбаміду;

- циклічні ацеталі, наприклад, 2-ноніл-4-гідроксиметилдіоксолан, 2-ноніл-1,3-діоксолан;

- жирні кислоти, такі як олеїнова або лауринова кислота;

- ефірні масла, зокрема з класу терпенів, такі як лінолен, лимонен, 1,8-цинеол, неролідол (C15) або ментол;

20 - масла, що розтікаються, такі як силіконові масла, ізопропілміристат або ізопропілпальмітат;

- тригліцериди, такі як середньоланцюгові тригліцериди, довжина ланцюга яких становить C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>.

Антиоксидантами є сульфіти або метабісульфіти, такі як метабісульфіт калію або натрію, дисульфід натрію або калію, аскорбінова кислота, ізоаскорбінова кислота, пальмітат аскорбінової кислоти, естер галоїдної кислоти, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксианізол або

25 токоферол.

Сінергістами цих антиоксидантів можуть бути: амінокислоти (наприклад, аланін, аргінін, метіонін, цистеїн), лимонна, винна, едетинова кислота або їх солі, похідні фосфорної кислоти або багатоатомні спирти (поліетиленгліколь).

30 Консервантами є: бензиловий спирт, хлорид бензалконію, трихлорбутанол, естер п-гідроксибензойної кислоти, н-бутанол, хлорокрезол, крезол, фенол, бензойна, лимонна, винна або сорбінова кислота.

Загусниками є неорганічні загусники, такі як бентоніти, кремнієва кислота (наприклад, аморфна, колоїдна або високодисперсна кремнієва кислота), старати алюмінію, органічні загусники, такі як похідні целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза 4000, полівінілові спирти та їх співполімери, акрилати та метакрилати.

35 Активаторами адгезії є, наприклад, похідні целюлози, похідні крохмалю, поліакрилати, природні полімери, такі як альгірати, желатини.

Речовинами, що регулюють значення pH, є фармацевтично прийнятні кислоти або основи.

40 До основ належать гідроксиди лужних або лужноземельних металів (наприклад, NaOH, KOH), основні солі, такі як, наприклад, хлорид амонію, основні амінокислоти, такі як, наприклад, аргінін, холін, мнглюмін, етаноламіни або парафіни, такі як, наприклад, трис(гідроксиметил)амінометан, буферний розчин лимонної кислоти або фосфатний буфер. До кислот належать, наприклад, соляна, оцтова, винна, лимонна, молочна, бурштинова, адипінова,

45 октанова або ліноленова кислота, а також кислі амінокислоти, такі як, наприклад, аспарагінова кислота.

Світлостабілізаторами є, наприклад, речовини з класу бензофенонів або новантизолової кислоти.

50 Барвниками є всі барвники, які можуть бути застосовані для тварини або людини та які можуть бути розчинені або суспендовані.

Емульсії як композиції для поливання представляють собою емульсії типу вода у маслі або типу масло у воді.

55 Їх одержують шляхом розчинення активної речовини у певній фазі та її гомогенізації за допомогою придатних емульгаторів та необов'язково інших допоміжних речовин, таких як барвники, речовини, що стимулюють всмоктування, консерванти, антиоксиданти, світлостабілізатори, речовини, що підвищують в'язкість.

Як гідрофобну фазу (масла) слід назвати: парафінові масла, силіконові масла, природні рослинні олії, такі як кунжутна, мигдальна, касторова олія, синтетичні тригліцериди, такі як бігліцерид каприлової/капронової кислоти, суміш тригліцеридів та жирних кислот рослинного походження, довжина ланцюга яких становить C<sub>8-12</sub>, або інших спеціально зазначених жирних

60

кислот природного походження, суміші часткових гліцеридів насичених або ненасичених жирних кислот, що необов'язково містять також гідроксильні групи, моно- та дигліцериди  $C_8/C_{10}$ -жирних кислот.

Естери жирних кислот, як, наприклад, етилстеарат, ди-н-бутириладипат, гексиловий естер лауринової кислоти, дипропіленглікольпеларгонат, естер розгалуженої жирної кислоти, що має середню довжину ланцюга, та насичених жирних спиртів, довжина ланцюга яких становить  $C_{16}$ - $C_{18}$ , ізопропілмірилат, ізопропілпальмітат, естер каприлової/капронової кислоти та насичених жирних спиртів, довжина ланцюга яких становить  $C_{12}$ - $C_{18}$ , ізопропілстеарат, олеїловий естер олеїнової кислоти, дециловий естер олеїнової кислоти, етилолеат, етиловий естер молочної кислоти, воскоподібні естери жирних кислот, такі як штучний жир надхвістної залози качки, дибутилфталат, діізопропіловий естер адипінової кислоти, споріднення останній сполуці суміші естерів і т.д.

Жирні спирти, такі як ізотридециловий спирт, 2-октилдодеканол, цетилстеариловий спирт, олеїловий спирт.

Жирні кислоти, такі як, наприклад, олеїнова кислота, та їх суміші.

Як гідрофільну фазу слід назвати:

воду, спирти, такі як, наприклад, пропіленгліколь, гліцерин, сорбіт та їх суміші.

Як емульгатори слід назвати: поверхнево-активні речовини (які включають емульгатори та змочувальні агенти), такі як:

1. неіоногенні, наприклад, поліоксиетильовану касторову олію, поліоксиетильований моноолеат сорбіту, моностеарат сорбіту, етиловий спирт, гліцеринмоностеарат, поліоксиетилстеарат, алкілфенолполігліколевий етер,

2. амфолітичні, такі як ди-Na-N-лаурил- $\beta$ -імінодипропіонат або лецитин,

3. аніоноактивні, такі як Na-лаурилсульфат, етерсульфат жирного спирту, моно/діалкілполігліколевий етер-естер ортофосфорної кислоти-моноетаноламінова сіль,

4. катіоноактивні, такі як хлорид цетилтриметиламонію.

Як інші допоміжні речовини придатними є:

речовини, що підвищують в'язкість та стабілізують емульсію, такі як карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза та інші похідні целюлози та крохмалю, поліакрилати, альгірати, желатин, гуміарабік, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, співполімери метилвінілового етеру та малеїнового ангідриду, поліетиленгліколі, воски, колоїдна кремнієва кислота або суміші наведених речовин.

Суспензії як композиції для поливання можуть також бути нанесені на шкіру. Їх одержують шляхом суспендування активної речовини у рідині-носії, необов'язково при додаванні інших допоміжних речовин, таких як змочувальні агенти, барвники, речовини, що стимулюють всмоктування, загусники, активатори адгезії, консерванти, антиоксиданти або світлостабілізатори.

Як рідини-носії слід назвати всі однорідні розчинники та суміші розчинників.

Як змочувальні агенти (диспергатори) слід назвати:

поверхнево-активні речовини (що включають емульгатори та змочувальні агенти), такі як:

1. аніоноактивні, такі як Na-лаурилсульфат, етерсульфат жирного спирту, моно/діалкілполігліколевий етер-естер ортофосфорної кислоти-моноетаноламінова сіль, лігнінсульфонати або діоктилсульфосукцинат,

2. катіоноактивні, такі як хлорид цетилтриметиламонію,

3. амфолітичні, такі як ди-Na-N-лаурил- $\beta$ -імінодипропіонат або лецитин,

4. неіоногенні, наприклад, поліоксиетильовану касторову олію, поліоксиетильований моноолеат сорбіту, моностеарат сорбіту, етиловий спирт, гліцеринмоностеарат, поліоксиетилстеарат, алкілфенолполігліколевий етер, Pluronic®.

Як інші допоміжні речовини використовують згадані вище речовини.

Активні речовини можуть бути використані також у формі аерозолі. З цією метою активну речовину під тиском тонко розподіляють у відповідній композиції.

Перевагу надають розчинам для трансдермального введення, що містять сполуки формули (I) або (II), які відрізняють тим, що

а) активну речовину використовують у концентрації від 0,1 до 30 мас. %, зокрема від 2 до 25 мас. % та особливо від 5 до 20 мас. %,

б) вони необов'язково містять речовини для регулювання значення pH,

с) вони необов'язково містять речовини, що впливають на трансдермальне всмоктування у концентрації від 0,1 до 50 мас. %, особливо від 1 до 20 мас. % та зокрема від 1 до 10 мас. %,

d) вони необов'язково містять консерванти для достатнього консервування окремо або у комбінації з так званими синергістами. Консерванти входять до їх складу зазвичай у концентрації від 0,01 до 5 мас. % та зокрема від 0,05 до 1 мас. %,

e) вони необов'язково містять антиоксиданти у концентрації від 0,1 до 1 мас. %,

5 f) значення рН розчину становить від 3 до 10, зокрема від 4 до 9 та особливо від 5 до 8.

Як розчинники для цих переважних розчинів можуть бути використані зазначені вище розчинники, переважними прикладами цих розчинників є N-метилпіролідон та диметилацетамід.

Речовини, що впливають на трансдермальне всмоктування (так звані "активатори проникнення"), також бути наведені вище, переважними прикладами цих речовин є: 10 ізопропанол, длдецилазациклопентан-2-он (Azone®), лімонен та 1,8-цинеол.

Як антиоксиданти у зазначених композиціях використовують переважно БГА або БГТ. Консерванти для достатнього консервування можуть бути використані окремо або у комбінації з так званими синергістами. Синергісти, такі як лимонна, винна, аскорбінова кислота або натрієва сіль едітинової кислоти, зазвичай використовують у концентрації від 0,01 до 1 мас. %, зокрема 15 від 0,05 до 0,15 мас. %.

Як було зазначено вище, переважні розчини можуть містити загусник для встановлення придатної консистенції, як правило, переважно у концентрації від 0,5 до 2 мас. %. Прикладом переважного загусника є гідроксипропілметилцелюлоза.

Для встановлення значення рН використовують переважно соляну кислоту (наприклад, 1N-HCl) або розчин їдкого натру (наприклад, 1N-NaOH). 20

Композиції із систематичною дією наносять на шкіру або порожнини тіла шляхом поливання, накрапування, намазування, розбризкування, втирання, розпилення або занурення, при цьому активна речовина проникає через шкіру та проявляє систематичну дію. Згідно з винаходом перевагу надають застосуванню якомога меншого об'єму у формі композиції для поливання.

25 Активні речовини при несподівано низькій токсичності по відношенню до теплокровних тварин є придатними для боротьби з кокцидіями згідно з винаходом, які зустрічаються при утримуванні тварин та розведенні сільськогосподарських, племінних, лабораторних, піддослідних та хатніх тварин. При цьому вони є ефективними у боротьбі з усіма або окремими стадіями розвитку шкідників, а також зі стійкими штамами або штамами з нормальною 30 чутливістю. Завдяки боротьбі з паразитичними найпростішими вдається уникнути захворювань, випадків смерті та скорочення продуктивності (наприклад, по м'ясу, молоку, вовні, шкірі, яйцях і т.д.), так що завдяки застосуванню активних речовин вдається досягти більш економічного та простого утримування тварин.

До кокцидій належать:

35 Mastigophora (джгутиконосці), такі як Trypanosomatidae, наприклад, Trypanosoma brucei, T. gambiense, T. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, такі як Trichomonadidae, наприклад, Giardia lamblia, G. canis.

40 Sarcomastigophora (корененіжки), такі як Entamoebidae, наприклад, Entamoeba histolytica, Hartmanellidae, наприклад, види Acanthamoeba, Hartmanella.

45 Apicomplexa (споровики), такі як Eimeridae, наприклад, Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabamensis, E. anatis, E. anseris, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. cranialis, E. deblickei, E. disperse, E. ellipsoides, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoiana, E. irresidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagrimitis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec, E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, види Globidium, Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec, I. suis, Neospora caninum, N. hugesi, види Cystispora, види Cryptosporidium, такі як 50 Toxoplasmodidae, наприклад, Toxoplasma gondii, такі як Sarcocystidae, наприклад, Sarcocystis bovis, S. bovis, S. neurona, S. ovis, S. ovifelis, S. spec, S. Suihominis, такі як Leucosporidia, наприклад, Leucosporidium simondi, такі як Plasmodiidae, наприклад, Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec, такі як Piroplasma, наприклад, Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec, Theileria parva, Theileria spec, такі як Adeleina, 55 наприклад, Hepatozoon canis, H. spec.

Сюди належать також типи Muxospora та Microspora, наприклад, види Glugea, Nosema,

а також Pneumocystis carinii та Ciliophora (війчасті), такі як, наприклад, Balantidium coli, види Ichthyophthirius, Trichodina, Epistylis.

60 Найбільшу увагу необхідно приділяти найпростішим таких родів та видів, які у свиней викликають субклінічні або клінічні інфекції, зокрема: Eimeria deblickei, E. suis, E. scabra, E.

*perminuta*, *E. spinosa*, *E. polita*, *E. porci*, *E. neodebliecki*, *Isospora suis*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis miescheriana*, *S. suihominis*, *Babesia trautmanni*, *B. perroncitoi*, *Balantidium coli*.

До сільськогосподарських та племінних тварин належать ссавці, такі як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, індійські буйволи, віслюки, кролики, лані, північні олені, хутрові звірі, такі як, наприклад, норма, шиншила, єнот, птахи, такі як, наприклад, кури, гуси, індики, качки, голуби, страуси, птахи, яких тривають вдома та у зоопарку. Крім того сюди належить промислова риба та акваріумні рибки. Особливу перевагу при цьому надають свиням, великій рогатій худобі, вівцям та собакам усіх видів, підвидів та порід.

До лабораторних та піддослідних тварин належать миші, пацюки, морські свинки, хом'ячки, собаки та коти.

До хатніх тварин належать собаки та коти.

Наведені нижче приклади більш детально пояснюють винахід, не обмежуючи обсяг його охорони:

Приклади

I. Приклади композицій

Композиція 1

5 % поназурилу або толтразурилу,

0,1 % бутилгідроксианізолу,

до 100 % N-метилпіролідон

Композиція 2

4 % толтразурилу,

0,1 % бутилгідроксианізолу,

до 100 % солкеталю

Композиція 3

10 % поназурилу,

2 % бензилового спирту

5 % високодисперсного діоксиду кремнію (наприклад, Aerosil 200),

до 100 % диметилацетаміду

Композиція 4

10 % толтразурилу,

3 % н-бутанолу,

0,1 % бутилгідроксианізолу,

до 100 % 2-піролідону

Композиція 5

5 % толтразурилу,

до 100 % тетрагліколю

Композиція 6

20 % толтразурилу

0,8 % гідроксипропілметилцелюлози 4000,

79,2 % N-метилпіролідону

Композиція 7

20 % толтразурилу

0,8 % гідроксипропілметилцелюлози 4000,

79,2 % диметилацетаміду

Композиція 8

20 % толтразурилу

1 % гідроксипропілметилцелюлози 4000,

10 % ізопропанолу,

69 % N-метилпіролідону

Композиція 9

20 % толтразурилу,

1 % гідроксипропілметилцелюлози 4000

10 % олеїнової кислоти,

69 % N-метилпіролідону

Композиція 10

5 % толтразурилу

до 100 % N-метилпіролідону

Композиція 11

20 % толтразурилу

- 1 % гідроксипропілметилцелюлози 4000,  
10 % додецилазациклопептан-2-ону (Azone®),  
до 100 % N-метилпіролідону  
Композиція 12
- 5 20 % толтразурилу,  
1 % гідроксипропілметилцелюлози 4000,  
10 % лімонену,  
до 100 % N-метилпіролідону  
Композиція 13
- 10 20 % толтразурилу,  
1 % гідроксипропілметилцелюлози 4000,  
10 % 1,8-цинеолу,  
до 100 % N-метилпіролідону
- 15 Речовини змішують та перемішують, доки не утвориться прозорий розчин. При цьому спочатку у розчиннику розчиняють антиоксиданти, потім додають активні речовини та після цього загусники. Одержання можна здійснювати також у іншій послідовності, наприклад, спочатку у розчинник поміщають загусник, потім необов'язково додають антиоксидант та одночасно або після цього додають та розчиняють активну речовину. Розчин наприкінці реакції можна (однак необов'язково) піддавати фільтруванню та дозувати у придатні резервуари.
- 20 II. Дослідження ефективності у випадку тварин:  
А. Визначення концентрації толтразурилу та поназурилу у сироватці після обробки телят та кроликів шляхом поливання
- 25 На 0 день дослідження троє телят або відповідно кроликів зовні обробляють композицією з прикладу 10 при дозуванні 20 мг на кг (ваги тіла). На моменти часу, зазначені нижче в таблиці, визначають концентрацію толтразурилу, а також його метаболіту поназурилу (толтразурилсульфону) у сироватці. Результати дослідження наведені нижче в таблиці 1 та 2.

Таблиця 1

Показники толтразурилу/поназурилу в сироватці телят

		Тварина 1	Тварина 2	Тварина 3
Толтразурил в мг/л в день після обробки	0	<LoQ	<LoQ	<LoQ
те саме	1	2180	650	2281
те саме	7	9246	2042	2275
те саме	13	2194	1806	702
те саме	21	462	371	430
Поназурил в мг/л в день після обробки	0	<LoQ	<LoQ	<LoQ
те саме	1	156	44	146
те саме	7	9715	2735	2615
те саме	13	4506	3440	1905
те саме	21	1394	733	1172

<LoQ = нижче межі вимірювання (below the limit of quantitation [25 мкг/л])

Таблиця 2

Показники толтразурилу/поназурилу в сироватці кроликів

		Tier 1	Tier 2	Tier 3
Толтразурил в мг/л в день після обробки	1	9,06	8,67	9,67
те саме	2	10,39	6,03	8,03
те саме	3	6,66	5,07	6,70
Поназурил в мг/л в день після обробки	1	1,79	1,38	1,38
те саме	2	4,72	2,63	2,83
те саме	3	5,03	4,07	3,42

- 30 Дані дослідження показують, що толтразурил після обробки поливанням як у випадку кроликів, так і у випадку телят всмоктується через шкіру та метаболізується.

В. Ефективність толтразурилу, нанесеного поливання, у боротьбі зі штучно викликаними інфекціями *Isospora suis* у молочних поросят:

Утворюють 3 групи, що включають від 4 до 11 тварин. Групу А заражають ооцистами та обробляють поливанням композицією толтразурилу з прикладу 10. Групу В не заражають, однак обробляють таким же чином, причому дозування в групах А та В становить відповідно 20 мг/кг ваги тіла. Групу С заражають ооцистами, однак не обробляють толтразурилом. Успішність обробки оцінюють, контролюючи живу масу тварин. З цією метою тварини зважують у різні дні та визначають збільшення ваги окремих тварин. Результати дослідження наведені нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

Середня жива маса на порося (г)

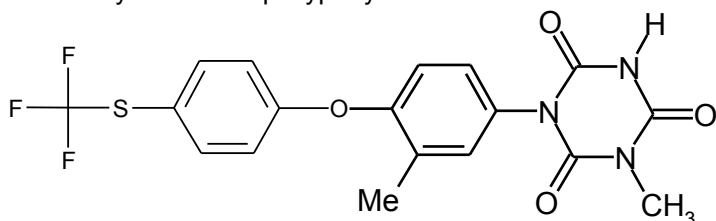
Група	День 0	День 7	День 14	День 21	День 28
Заражена оброблена група А (n*=4)	1702	3000	3635	7097	9337
Незаражена оброблена група В (n*=7)	1829	3426	5327	7363	9903
Заражена необроблена група С(n*=11)	1773	3015	3708	5725	7815

\* на початку дослідження

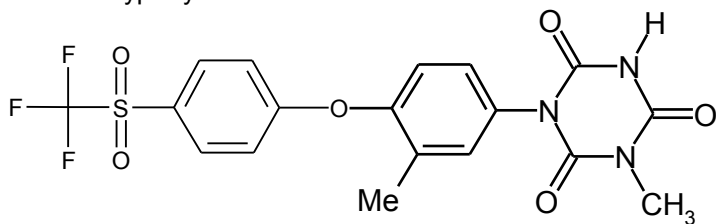
Як видно з таблиці 3, вага заражених оброблених шляхом поливання толтразурилом тварин групи А в середньому на 1520 г вища за вагу заражених необроблених тварин групи С. Ці показники чітко свідчать про те, що ефективність композиції проявляється у бажаній формі.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

##### 1. Застосування толтразурилу



##### або поназурилу



а також їх фармацевтично прийнятних солей як засобу для лікування інфекцій, викликаних кокцидіями, у тварин та людей шляхом трансдермальної обробки, причому дозування триазинів для трансдермальної обробки складає не більше 150 % відповідного перорального дозування при однакових інших умовах.

2. Застосування за п. 1 для лікування свиней, овець, великої рогатої худоби, собак та котів.

3. Застосування за п. 2 для лікування свиней.

4. Застосування за п. 1 для лікування індиків, гусей або голубів.

5. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що використовують толтразурил, а трансдермальне дозування толтразурилу складає не більше 150 % відповідного перорального дозування в 20 мг/кг ваги тіла.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601