



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113179** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

A61K 31/366 (2006.01)**A61K 31/429** (2006.01)

A61P 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 00624	(72) Винахідник(и):	Ліч Вейн Фредерік (NZ), Алаві Фадил Ал (NZ), Наньян Картигеян (NZ)
(22) Дата подання заявки:	22.06.2012	(73) Власник(и):	БАЙЄР НЬЮ ЗІЛЕНД ЛІМІТЕД, с/- Level 12, KPMG Centre, 85 Alexandra Street, Hamilton, 3204, New Zealand (NZ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.12.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	593713	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010021555 A1, 25.02.2010. WO 2008072985 A2, 19.06.2008. WO 2004009080 A1, 29.01.2004. WO 2011143479 A2, 17.11.2011. NZ 570591 A, 12.01.2012. WO 200074489 A1, 14.12.2000. NZ 584629 A, 24.12.2010.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	23.06.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	NZ		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.05.2014, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2016, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/NZ2012/000104, 22.06.2012		

(54) АНТИПАРАЗИТАРНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ МАКРОЦИКЛІЧНИЙ ЛАКТОН І ЛЕВАМІЗОЛ, І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАРАЗИТАРНОЇ ІНФЕСТАЦІЇ**(57) Реферат:**

Винахід належить до ветеринарної антипаразитарної розчиненої композиції, яка містить макроциклічний лактон або фармацевтично еквівалентну його сіль і левамізол, або фармацевтично еквівалентну його сіль, яка характеризується тим, що рН композиції знаходиться в межах від 2,0 до 5,0 і в якій композиція містить принаймні одну поверхнево-активну речовину і принаймні один антиоксидант.

UA 113179 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Винахід стосується антипаразитарної композиції.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

У переважних варіантах здійснення даного винаходу даний винахід стосується композиції для використання в лікуванні тварин, таких як домашні і сільськогосподарські тварини.

Існує значна втрата продуктивності у всьому світі через вплив паразитів на сільськогосподарських тваринах. Такі паразити можуть включати шлунково-кишкові круглі гельмінти, легеневі гельмінти, очні гельмінти, личинки паразитуючої стадії, кусаючі і сисні воші, коростяні кліщі, кліщі, личинки м'ясної мухи і малі коров'ячі жигалки.

Як наслідок, значна кількість грошей, часу і зусиль було витрачено на розробку композицій для лікування тварин від цих паразитів.

Звичайно лікувальні композиції оснований на використанні широкого спектра макроциклічних лактонів як первинного активного інгредієнта.

Однак, з широким поширенням використання макроциклічних лактонів, у паразитів була вироблена резистентність, і лікувальні композиції стають менш ефективними.

Збільшення рівня дозування не є готовим вирішенням. Передусім, збільшення дозування може спричинити значні побічні ефекти і може позначитися на здоров'ї тварини.

Основним побоюванням, однак, є те, що збільшення дозування приводить до того, що залишкові концентрації ліків у тварини стають більшими. Це спричиняє більш тривалий час витримання пролікованих тварин, перш ніж вони можуть бути забиті для споживання людиною. Потік від ефекту від не своєчасно забитих тварин збільшує витрати на утримання стада і відповідно споживчу ціну.

Слід, однак, взяти до уваги, що може бути запропонована композиція і спосіб лікування, який скерований на перемогу над стійкістю серед паразитів і також мінімальні побічні ефекти, і час витримання.

Взятися за вирішення вищевикладених проблем або, принаймні, надати громадськості корисний вибір є метою даного винаходу.

Всі посилання, які включають будь-які патенти або заявки на патенти, процитовані в даному описі винаходу, включені в даний документ шляхом посилань. Не зроблено жодних допущень, що будь-яке посилання належить відомому рівню техніки. Обговорення посилань, висловлює те, що заявляють їх автори, і заявники залишають за собою право заперечувати правильність і релевантність процитованих документів. Без жодного сумніву, буде зрозуміло, що хоч тут посилаються на ряд публікацій попереднього рівня техніки, ці посилання не означають прийняття, що будь-який із цих документів становить частину єдиного загального знання в даній техніці в Новій Зеландії або будь-якій іншій країні.

Протягом цього опису винаходу слово «складають» або його варіації такі як «складає» або «що складає» будуть зрозумілі як такі, що означають включення названого елемента, цілого або стадії, або групи елементів, ціле або стадії, але не виключення будь-якого іншого елемента, цілого або стадії, або груп елементів, цілих або стадій.

Інші особливості і переваги даного винаходу стануть очевидними із наступного опису, який наведений як приклад тільки.

РОЗКРИТТЯ ВІНАХОДУ

Відповідно до однієї особливості даного винаходу запропонована ветеринарна антипаразитарна розчинена композиція, яка включає

макроциклічний лактон або його фармацевтично еквівалентну сіль і левамизол або його фармацевтично еквівалентну сіль, відмінна тим, що рН композиції знаходиться в межах від 2,0 до 5,0 і в якому композиція включає, принаймні, одну поверхнево-активну речовину і один антиоксидант.

Відповідно до іншої особливості даного винаходу представлений спосіб лікування тварин від паразитарної інфекції композицією, яка включає макроциклічний лактон або його фармацевтично еквівалентну сіль і левамизол або його фармацевтично еквівалентну сіль, в якій рН композиції знаходиться в межах від 2,0 до 5,0 і в якому композиція включає, принаймні, одну поверхнево-активну речовину і один антиоксидант, що характеризується стадією введення ветеринарної антипаразитарної розчинної композиції тваринам, які потребують цього.

Переважні макроциклічні лактони вибирають із похідних авермектину і мілбемицину, включаючи, але не обмежуючись цим, абамектин, дорамектин, еприномектин, івермектин, моксидектин і мілбемектин.

Особливо переважним макроциклічним лактоном є дорамектин, який визнаний як ефективний як антипаразитарний засіб. Популярним препаратом, який включає дорамектин є Dectomax™, який широко застосовується в Новій Зеландії для великої рогатої худоби.

Однак, як багато які інші макроциклічні лактони, дорамектин повністю ефективний тільки проти частини паразитів в результаті створеної збільшеної резистентності. Не зважаючи на це, все ще існує менша резистентність до дорамектину, ніж до інших препаратів (таких як івермектин), і він є порівняно економічним (в порівнянні, наприклад із моксидектином).

Левамізол був вибраний як інша активна речовина, призначена для використання в композиції, тому що автори усвідомили, що це приведе до синергетичного ефекту в ефективності проти тих паразитів, які резистентні до дорамектину.

Комбінація дорамектину і левамізолу не є єдиною, яка, виходячи зі знань авторів, повинна бути розглянута, тому, що ці дві активних речовини вважаються несумісними одна з одною через дуже різні їх переважні діапазони рН.

У переважних варіантах здійснення винаходу, даний винахід подається в формі ін'єкційної композиції. Однак це може бути введено іншими способами, такими як оральним або шляхом обливання.

Обговорення результатів випробувань йде, але в резюме були виявлені значні і несподівані переваги при використанні даного винаходу для великої рогатої худоби, коли порівняли із застосуванням використовуваного препарату Dectomax™ і нелікованих тварин.

Досвід заявників у ветеринарній індустрії приводить до припущення, що даний винахід буде також ефективний при застосуванні до інших видів сільськогосподарських тварин таких як вівці. Наприклад, вони очікують більш низькі залишки в ділянках введення як і для великої рогатої худоби і кращу ефективність, оскільки резистентність до дорамектину в овець стає більш звичайною.

Ці результати включають значне поліпшення ефективності, коли виявляється наявність резистентності до дорамектину. Зокрема, даний винахід був високо ефективним в порівнянні з Dectomax™ проти таких резистентних як Cooperia і Trichostrongylus.

Інша значна перевага, виявлена при використанні даного винаходу, полягає в тому, що виявлено, що залишки, особливо в області ін'єкції, не зберігаються так само довго і на високих рівнях, виявлених для стандартного препарату дорамектину.

У переважних варіантах здійснення даного винаходу ефективна кількість макроциклічного лактону всередині композиції становить близько від 0,2 до 1,2% вага/об'єм. Це можна порівняти із ефективною кількістю макролактону (дорамектину) в Dectomax™, яка складає близько 1% вага/об'єм.

У переважних варіантах здійснення даного винаходу ефективна кількість левамізолу в композиції знаходиться в межах від 6 до 27% вага/об'єм. Заявниками було підтверджено, що це є ефективною кількістю з точки зору знищення паразитів, але при цьому збереження здоров'я тварини, і співіснує з дорамектином в стабільному розчині.

Передбачається, що левамізол може бути наданий у вигляді левамізолу гідрохлориду або левамізолу фосфату. Левамізол фосфат є переважнішим, ніж левамізол гідрохлорид, оскільки існує менше подразнення в місці ін'єкції. У композиції переважно він повинен бути в діапазоні від 10 до 40% вага/об'єм.

Однією з труднощів створення рецептури з левамізолом є те, що його переважним рН є приблизно 3, в той час як інші активні речовини виявляють стабільність в розчинах при більш нейтральному рН.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу, діапазон рН композиції є близько від 2,0 до 5,0.

Найбільш переважним діапазоном рН композиції є близько від 3,0 до 4,5.

Як буде видно в наступних даних випробувань, ретельний вибір переважних наповнювачів і концентрацій був необхідний, щоб допомогти підтримувати обидва і макроциклічний лактон і левамізол в розчині і при відповідному рН.

У переважних варіантах здійснення даного винаходу, одним із наповнювачів є хелатуючий агент, призначений для хелатування будь-яких важких металів, які сприяли б окисненню активних речовин. Переважним хелатуючим агентом є ЕДТА динатрію, хоч можуть бути використані інші агенти. Інші солі ЕДТА можуть бути також використані, включаючи натрій, кальцій і калій. Ще хелатуючі агенти, які можуть бути використані, включають моногідрат лимонної кислоти, фумарову і малікову кислоти.

У переважних варіантах здійснення винаходу, композиція також містить антиоксидант. Це є переважним включенням в композицію, оскільки він стабілізує активні речовини в препараті від окиснення. Зокрема, автори виявили, що включення антиоксиданту є корисним для запобігання деградації макроциклічного лактону, який в іншому випадку може бути нестабільним при переважному низькому рН композиції.

Відповідні антиоксиданти включають ВНА, вітамін Е, пропілгалат, ТВНҚ, метабісульфат натрію.

Переважаючим антиоксидантом є бутилгідрокситолуол (ВНТ), оскільки ВНТ є звичайним стабілізатором для мектинів.

5 Переважно антиоксидант присутній в композиції в або більше 0,15% вага/об'єм.

Більш переважно антиоксидант присутній в композиції в або більше 0,20% вага/об'єм.

Найбільш переважно антиоксидант присутній в композиції в приблизно 0,25% вага/об'єм.

10 Несподівано автори виявили, що традиційна кількість антиоксиданту (від 0,1 до 0,15% вага/об'єм), використана в ін'єкційних композиціях, може бути недостатня для стабілізації активних речовин і зокрема макроциклічного лактону. Проте, коли рівень антиоксиданту був збільшений вище загальноприйнятих кількостей, стабільність могла бути значно поліпшена, що було важко досягнути при таких більш низьких рН. Вважається, що в поєднанні з іншими наповнювачами, такими як стабілізатори і/або поверхнево-активні речовини, ця стабільність може бути синергічно поліпшена.

15 Переважно, композиція також включає консерванти. Прийнятні консерванти містять парабени, тіомерсали, крезолі і хлорбутанол.

Переважаючим консервантом є бензиловий спирт, оскільки він діє одночасно як солубілізатор і консервант.

20 Переважно композиція також включає стабілізатор. Прийнятні стабілізатори включають поліолі з переважним стабілізатором стабілізованим гліцерин формалем, оскільки він вже знаходиться в стабілізованій формі.

У переважних варіантах винаходу, композиція також включає поверхнево-активну речовину, яка в даному винаході допомагає в стабілізації макроциклічного лактону (наприклад, дорамектину) від низького рН препарату. Слід зазначити, що більш низький рН необхідний для стабілізації левамізолу.

25 Переважно, кількість поверхнево-активної речовини в композиції становить вище 15% вага/об'єм.

Більш переважно, кількість поверхнево-активної речовини в композиції становить приблизно 20% вага/об'єм.

30 Це відрізняється від багатьох останніх композицій, зокрема тих, які намагалися, хоча й безуспішно, досягнути стабільної розчинної композиції при низьких рН нижче 4,0 (наприклад, NZ 508969). Автори виявили, що збільшення рівня поверхнево-активної речовини допомогло стабілізувати макроциклічний лактон, зокрема, від кристалізації при рН в проміжку від 2,0 до 5,0.

35 До того ж автори побачили, що стабільність може бути синергічно поліпшена, коли поверхнево-активна речовина включена одночасно зі стабілізатором і/або антиоксидантом.

Прийнятні поверхнево-активні речовини містять полісорбат 20, кремофор і ПЕГ-12 олеат. Переважною поверхнево-активною речовиною є полісорбат-80, він є розчинним у воді і широко використовується в речовинах для ін'єкцій.

40 Особливості даного винаходу тепер будуть описані тільки за допомогою прикладу із посиланням на різні експерименти і випробування, проведені заявником.

ПЕРЕВАЖНІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Як згадувалося раніше в описі патенту, може бути дуже важко виготовити стабільну композицію, яка містить ефективну кількість макроциклічного лактону (такого як дорамектин) і левамізолу.

45 Що стосується даного винаходу, потрібно взяти до уваги, що автори є високодосвідченими хіміками-технологами, особливо в галузі ветеринарної медицини. Тому важливо, що авторам довелося зробити більше сорока спроб при розробці даного винаходу, перш ніж, був знайдений препарат, який зберігався стабільним і не мав кристалічного складу при ключових температурах.

50 Таблиця 1 нижче - це узагальнені результати деяких із випробуваних препаратів.

Таблиця 1

Випробувані препарати

		PF-1	PF-2	PF-3	PF-4	PF-5	PF-6	PF-7
№	Інгредієнти	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.
1	Дорамектин**	0,42	0,525	0,42	0,525	0,42	0,525	0,525
2	Левамізол гідрохлорид**	15,8	21	15,8	21	15,8	21	21
3	Левамізол фосфат**	0	0	0	0	0	0	0
4	Динатрію едетат	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
5	Бутилгідрок- ситолуол	0,25	0,05	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
6	Бензиловий спирт	0	0	2,5	2,5	2	2,5	3
7	Стабілізований гліцерин формаль	40	40	0	0	0	0	0
8	Пропілен-гліколь	qs	qs	0	0	0	0	0
9	Полісорбат 80	0	0	8	8	10	12	20
10	Лимонна кислота	0	0	2	2	2	2	2,2
11	Гідроокис натрію	0	0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
12	Вода для ін'єкції	0	0	qs	qs	qs	qs	qs

** 5% доданий надлишок

PF-01 - на основі розчинника - результат стабільності - не стабільний

PF-02 - на основі розчинника - результат стабільності - не стабільний

PF-03 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-04 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-05 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-06 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-07, 08 і 09 - на основі води - утворення кристалів при 4 °C

PF-11 - на основі води - замінений на левамізол фосфат через подразнення від левамізолу гідрохлориду

PF-12 - на основі води - утворення кристалів при 4 °C і 40 °C

Qs - сліди.

Таблиця 1

Випробувані препарати

		PF-8	PF-9	PF-10	PF-11	PF-12	PF-13
№	Інгредієнти	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.	% ваг./об.
1	Дорамектин**	0,525	0,525	0,63	0,84	0,525	0,525
2	Левамізол гідрохлорид**	21	21	31,5	42	0	0
3	Левамізол фосфат**	0	0	0	0	26,25	26,25
4	Динатрію едетат	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
5	Бутилгідрок-ситолуол	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
6	Бензиловий спирт	3	3	4	4	3	3
7	Стабілізований гліцерин формаль	0	20	0	0	0	20
8	Пропілен-гліколь	20	0	20	20	20	0
9	Полісорбат 80	20	20	20	20	20	20
10	Лимонна кислота	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
11	Гідроокис натрію	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3
12	Вода для ін'єкції	qs	qs	qs	qs	qs	qs

** 5% доданий надлишок

PF-01 - на основі розчинника - результат стабільності - не стабільний

PF-02 - на основі розчинника - результат стабільності - не стабільний

PF-03 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-04 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-05 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-06 - на основі води - результат стабільності - не стабільний

PF-07, 08 і 09 - на основі води - утворення кристалів при 4 °C

PF-11 - на основі води - замінений на левамізол фосфат через подразнення від левамізолу гідрохлориду

PF-12 - на основі води - утворення кристалів при 4 °C і 40 °C

Qs - сліди.

Різні наповнювачі, концентрації активних речовин і буферна система були проварійовані для визначення впливу на стабільність активних речовин макроциклічного лактону і левамізолу.

- 5 Несподівано було виявлено, що можливо запобігти або значно знизити деградацію макроциклічного лактону у водній композиції при низькому рН. Це дозволяє використовувати рН, прийнятний для стабілізації компонента левамізолу, розчиненого у водній композиції. Цей підхід є переважним в порівнянні із компромісом, який вимагав би рН в проміжку низького значення, прийнятного для левамізолу, і нейтрального рН, прийнятного для макроциклічного лактону.

10 Навіть більш несподівано, було знайдено, що комбінація макроциклічного лактону і левамізолу може бути стабілізована в композиції, яка містить відносно високі концентрації активних речовин, які звичайно були б необхідні для ін'єкційного препарату. Розробка композиції, прийнятної для ін'єкції, може бути ускладнена через бажання збільшити концентрацію активних речовин в порівнянні з іншими видами композицій, обмежити або зменшити об'єм композиції, призначеної для ін'єкції.

15 Макроциклічний лактон розчиняється з використанням розчинника, який повністю розчиняється в складі композиції. Тому, швидше утворюється справжній розчин або міцелярний розчин, ніж емульсія. Переважним розчинником є бензиловий спирт, який є ефективним розчинником для макроциклічних лактонів і при цьому діє як консервант. Розчинність розчинника всередині композиції може бути збільшена при використанні співрозчинників таких як розчинники гліцерин формаль і пропіленгліколь, які змішуються із водою, які можуть також діяти як стабілізатори. Кваліфікований фахівець легко визначить інші системи розчинників, які також можуть бути прийнятними.

25 Використання поверхнево-активних речовин для збільшення розчинності і/або стабільності активних речовин особливо переважне. Створення міцелярного розчину є переважним способом розчинення макроциклічного лактону всередині водної композиції.

Таблиця 2 нижче представляє переважну композицію відповідно до даного винаходу. Композиція містить дорамектин і левамизол в кількостях, які, як було показано, є високоефективними проти паразитів. Препарат є стабільним, без утворення кристалів і має мінімальні, якщо є, побічні ефекти на тваринах.

5

Таблиця 2

Переважна композиція

DL-ін'єкція			
Назва інгредієнта	CAS номер	Кількість г/л	Функція
Дорамектин	117704-25-3	4,2*	Активний інгредієнт
Левамизол фосфат	32093-35-9	210*	Активний інгредієнт
ЕДТА динатрій	139-33-3	1	Хелатуюча речовина
Бутилгідрокситолуол (BHT)	128-37-0	2,5	Антиоксидант
Бензиловий спирт	100-51-6	35	Консервант
Стабілізований гліцерин формаль	4740-78-7 5464-28-8	200	Стабілізатор
Полісорбат 80	9005-65-6	200	Поверхнево-активна речовина
Лимонна кислота	77-92-9	22	pH-регулятор
Гідроокис натрію	1310-73-2	3	pH-регулятор
Вода для ін'єкції	7732-18-5	qs	Розчинник/ носій

*5 % доданий надлишок

Qs - сліди.

pH композиції був доведений до близько 3,9 за допомогою цитратної буферної системи.

Зокрема, було зазначено, що для досягнення стабільності і збереження композиції в розчині був необхідний високий процент поверхнево-активної речовини. Без наявності поверхнево-активної речовини в достатній кількості, спостерігалися кристалізація і зміни кольору розчину.

Спосіб виробництва

Переважний спосіб виробництва переважного варіанту винаходу складається з етапів:

Етап 1:

a. У чисту і суху виробничу посудину вміщують 30 % воду для ін'єкції.

b. Додають і розчиняють при перемішуванні ЕДТА динатрій.

c. Додають і розчиняють при перемішуванні лимонну кислоту.

d. Додають і розчиняють при перемішуванні гідроокис натрію.

e. Додають і перемішують стабілізований гліцерин нормаль.

f. Додають і розчиняють при перемішуванні левамизол фосфат.

g. Перевіряють прозорість розчину.

Етап 2:

h. У окрему чисту і суху виробничу посудину вміщують бензиловий спирт і нагрівають до 50-55 °C.

i. Додають і розчиняють при перемішуванні BHT.

j. Додають і розчиняють при перемішуванні дорамектин.

k. Додають теплий полісорбат 80 і добре перемішують.

l. Перевіряють прозорість розчину.

Етап 3:

m. Додають "Етап 1" до "Етапу 2" і добре перемішують.

n. Споліскують посудину від Етапу 2 певною кількістю води для ін'єкції і додають промивну воду до основного об'єму.

o. Доводять до кінцевого об'єму водою для ін'єкції і добре перемішують.

p. Перевіряють pH він повинен бути 3,6-4,2.

Значне число випробувань було проведене з використанням композиції відповідно до даного винаходу і в порівнянні її ефектів відносно Detomax™ і контрольною групою, яка не лікувалася.

Нижченаведена таблиця 3 показує значення підрахунків фекальних яєць, виявлених у не забитої великої рогатої худоби, після лікування даним винаходом (DL-ін'єкція) і Detomax™. Розмір дослідної партії тут - 36 великих рогатих тварин.

Як, безсумнівно, видно підрахунки яєць через 35 днів після лікування у випадку даного винаходу залишаються все ще нульовими, в той час як велика рогата худоба, яка лікувалась або не лікувалась Dectomax™ має значні підрахунки фекальних яєць. Ця припущена резистентність може бути представлена в цьому дослідженні.

5

Таблиця 3

Середні підрахунки фекальних яєць у
незабитої великої рогатої худоби після лікування DL ін'єкцією або Dectomax

Застосований препарат	Дні після лікування							
	-3	7	14	21	28	35	42	49
DL-ін'єкція	121,4	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	50,0 (73,1)	50,0 (70,8)
Dectomax	128,6	57,1 (71,5)	21,4 (85,7)	28,6 (80,0)	57,1 (63,7)	107,1 (40,0)	135,7 (26,9)	128,6 (25)
неліковані	128,6	200,0	150,0	142,9	157,1	178,6	185,7	171,4

Таблиця 4 нижче представляє середні підрахунки фекальних яєць в забитих великих рогатих тваринах в такому ж дослідженні. Також вона вказує на те, що, коли присутня резистенція до дорамектину, даний винахід може значно поліпшити результати в порівнянні з промисловим стандартом Dectomax™.

10

Таблиця 4

Середні підрахунки фекальних яєць у
забитої великої рогатої худоби після лікування DL ін'єкцією, Dectomax або нелікованої

Застосований препарат	Дні після лікування		
	-3	7	13/14
DL-ін'єкція	288	0 (100)	0 (100)
Dectomax	250	22,2 (90,5)	77,8 (67,0)
неліковані	271,4	233,3	235,7

Аналогічним чином, Таблиця 5 показує значні відмінності між ефектом даного винаходу на личинкові культури в порівнянні із Dectomax™.

15

Таблиця 5

Кількісні дані про личинкову культуру для 50 г зразків, зібраних у незабитої великорогатої худоби у різні часи після лікування DL ін'єкцією, Dectomax або неліковані

Застосований препарат	Дні після лікування						
	-3	7	15	21	28	35	42
DL-ін'єкція	22000	0 (100)	15 (99,7)	0 (100)	8 (99,8)	0 (100)	6500 (19,8)
Dectomax	22000	7600 (19,1)	490 (90,9)	410 (94,6)	2300 (53,1)	1100 (64,5)	3100 (61,7)
неліковані	22000	9400	5400	7600	4900	3100	8100

Число в дужках стосуватися % перевірки, звіреної із нелікованою групою.

Інтерпретація цих даних спільно із більш детальними даними (не наведені в описі) представлені нижче.

Кількісне вимірювання числа личинок може надати більш чутливе вимірювання ефективності тестуючого препарату, ніж підрахунки яєць, і результати по незабитій великій рогатій худобі показали, що виявилось, що DL-ін'єкція ефективно подавляє екскрецію життєздатних яєць за період, принаймні, в 35 днів.

20

Істотно, що рівень контролю, заданий цим єдиним інгредієнтом препаратом дорамектину, був відносно низьким протягом всього дослідження, найбільш ймовірно завдяки резистентним *Trichostrongylus* і *Cooperia*.

Кількісні результати по личинковій культурі, також надали інформацію про види, які маскуються від яєць, що виділяються. В обох випадках в забитих і незабитих частинах дослідження *Cooperia* були домінантними видами личинок, виявленими в групі яку лікували Dectomax через 7, 13/14, 15, 21 і 28 днів після лікування. Крім того, значні числа для личинок *Trichostrongylus* були виявлені в кожному після лікувальному відборі проб у великої рогатої худоби яку лікували Dectomax. Цікаво, що ця тенденція узгоджується з системою, яку виявили в

результатах підрахунку сукупності личинок.

Як було згадано раніше, даний винахід виявився особливо ефективним відносно видів резистентних до дорамектину і це було підтверджено шляхом підрахунку тотальних личинок, як можна бачити в таблиці 6.

Таблиця 6

Ефективність (%)¹ тесту і використовуваних препаратів проти *Trichostrongylus* spp. і *Cooperia* spp., основана на підрахунках сукупності личинок

Препарат	Види паразитів і стадія життя		
	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Trichostrongylus</i> spp. тонкого кишечника	<i>Cooperia</i> spp.
DL-ін'єкція	>99,9	>99,9	>99,9
Dectomax	79,3	83,8	97,6

¹Основано на середньому геометричному.

Присутність резистентних до дорамектину видів в цьому дослідженні однозначно підтверджена для *Trichostrongylus* spp. сичуга і тонкої кишки, коли індивідуальний сумарний підрахунок личинок у забитих тварин отриманий для Dectomax порівнюється з даним винаходом (DL-ін'єкція), див. нижченаведену таблицю 7. Результати від індивідуальних підрахунків личинок і середньоарифметичний % зниження відносно *Cooperia* також дуже наводять на думку про появу резистентності до дорамектину у цих видів. Також можна зазначити, що в Новій Зеландії була задокументована резистентність *Cooperia* spp. до макроциклічних лактонів у великої рогатої худоби.

Таблиця 7

DL-ін'єкція

	Trichostrongylus axei	Trichostrongylus spp. тонкого кишечника	Cooperia spp.
Мітка №	5-а стадія	5-а	5-а
48	-	-	-
57	-	-	-
239	-	-	-
242	50	-	-
309	-	-	-
438	-	-	-
PVS080	-	-	-
R74	-	-	-
AM	6,3	0,0	0,0
GM	0,6	0,0	0,0
% зниження AM	>99,9 %	>99,9 %	>99,9 %
% зниження GM	>99,9 %	>99,9 %	>99,9 %
59	450	200	450
236	600	-	400
237	500	250	8600
560	11000	100	-
573	15500	450	-
1039	850	350	2750
2066	6250	200	-
65	300	100	5150
233	3750	-	250
AM	4356	183,3	1956
GM	1728	63,1	120,8
% зниження AM	71,9	76,5	83,8
% зниження GM	79,3	83,8	97,6

AM = середнє арифметичне, GM = середнє геометричне.

Зокрема результати можна підсумовувати як зазначено нижче:

- DL ін'єкція забезпечує >99,9 % від контролю, основанийому на середньгеометричному значенні для *Ostertagia* spp, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus* spp тонкого кишечника, *Cooperia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Chabertia* sp і *Trichuris* spp.
 - Dectomax™ і DL ін'єкція представили порівняльні рівні контролю *Ostertagia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Chabertia* sp і *Trichuris* spp.
 - Dectomax™ дав низький рівень ефективності відносно *T. axei* і *Trichostrongylus* spp. тонкого кишечника, що значно відрізнялося від того, що давала DL-ін'єкція.
- Без жодного сумніву, можна бачити, що даний винахід високоефективний сам по собі, але також в порівнянні із існуючим препаратом, коли присутня резистентність до дорамектину.
- Використання даного винаходу має також додаткову перевагу у володінні значно меншими залишками дорамектину, ніж стандартний препарат дорамектину, особливо в місці ін'єкції.
- JECFA (1996) Монографія по дорамектину в "Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods, FAO Food and Nutrition Paper", № 41/8, pp 85-98 відмітила високі концентрації дорамектину в місці ін'єкції протягом 35 денного періоду після первинного введення неміченої дози ін'єкції дорамектину в кількості, рекомендованій на етикетці. Носій, використаний в цій ін'єкційній композиції, містив 75 % кунжутної олії і 25 % етилолеату.
- У тому звіті таблиця 8, представлена нижче для днів 21, 28 і 35, мала середні залишки дорамектину в місці ін'єкції 1900, 380 і 930 мкг/кг після 21, 28 і 35 днів відповідно після лікування неміченим дорамектином в кількості 0,2 мг/кг ваги тіла.

Таблиця 8

Залишки дорамектину (мкг/кг) в тканинах великої рогатої худоби після лікування неміченим дорамектином в кількості 0,2 мг/кг ваги тіла

Тканина	День 21	День 28	День 35
м'язова	<7	<4	<3
печінка	107	66	29
нирки	11	8,8	<4,5
жир	182	94	57
ін'єкція	1900	380	930

У порівнянні з тим, лікування великої рогатої худоби нашою DL-ін'єкцією мало середні залишки дорамектину в місці ін'єкції 6,1; 13,7; і 2,8 мкг/кг. Наш рівень в тканині був також нижчим, як показано нижче в таблиці 9.

5

Таблиця 9

Середні залишки дорамектину (мкг/кг) в різних тканинах великої рогатої худоби, яку лікували DL-ін'єкцією із дорамектином 0,25 мг/кг ваги тіла

Тканина	День 21	День 28	День 35
м'язова	2,5	2,5	2,5
печінка	15	2,5	2,5
нирки	4,8	2,5	2,5
периренальний жир	19,1	2,5	2,5
підшкірний жир	28,0	2,5	2,5
місце ін'єкції	6,1	13,7	2,8

Переважний режим дозування, який супроводжував всі попередні результати, приведений нижче в Таблиці 10.

Таблиця 10

Інструкції етикетованого дозування ін'єкції Дорамектину+Левамізолу

вага (кг)	об'єм (мл)
61-70	3,5
71-80	4,0
81-100	5,0
101-120	6,0
121-140	7,0
141-160	8,0
161-180	9,0
181-220	11,0
221-260	13,0
261-300	15,0

10

Величина дози для DL-ін'єкції для великої рогатої худоби більше 300 кг буде 1 мл/20 кг (0,2 мг/кг дорамектину і 10 мг/кг левамізол фосфату).

Таблиця 11 - це інструкції етикетованого дозування Dectomax™.

Інструкції етикетованого дозування Dectomax

Жива маса	Доза
	Об'єм (мл)
40-50	1
51-75	1,5
75-100	2,0
101-150	3,0
151-200	4,0
201-250	5,0
251-300	6,0
301-350	7,0
351-400	8,0

Велика рогата худоба важча 400 кг повинна отримувати дозування величиною 1 мл/50 кг.

Побічні реакції на DL ін'єкцій

- 5 Вивчення безпеки було проведене для оцінки безпеки переважного складу винаходу. Дослідження було проведене на чотирьох групах великої рогатої худоби, коли вводили дозу підшкірно 1х одиничною дозою і з розділеною дозою і 2х максимальною етикетованою величиною дози і внутрішньом'язово 1х максимальною етикетованою величиною дози.

- 10 Набухання місця ін'єкції спостерігалось в більшості груп протягом перших чотирьох днів після лікування. Зникнення набухання в місцях ін'єкції практично завершувалося за 7 днів у тварин в групі з внутрішньом'язовим введенням, але продовжувало зникати понад наступних 14 днів після лікування у тварин інших груп.

- 15 Було зазначено, що велика частина набухань була детектована тільки тому, що місце ін'єкції було ретельно вивчене як частина вимог дослідження. Однак, при нормальних фермерських умовах, де місце ін'єкції не розглядається ретельно, дослідниками і фермерами було помічено, що більшість побічних реакцій, які виявилися в даному дослідженні, не були б помічені. Був зроблений висновок, що застосування DL ін'єкції, як рекомендовано, не супроводжалося надмірним болем, запаленням або нездужанням.

- 20 Особливості даного винаходу були описані шляхом прикладу тільки, і слід би взяти до уваги, що модифікації і доповнення можуть бути зроблені до цього, не виходячи за рамки такого, як визначено в прикладеній формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Ветеринарна антипаразитарна композиція у вигляді розчину для ін'єкцій, яка складається із макроциклічного лактону або фармацевтично еквівалентної його солі і левамізолу або фармацевтично еквівалентної його солі, яка **відрізняється** тим, що рН композиції знаходиться в межах від 2,0 до 5,0 і в якій композиція містить принаймні 15 % вага/об'єм поверхнево-активної речовини.
- 30 2. Композиція за п. 1, в якій ефективна кількість левомізолу в композиції знаходиться в межах від 6 % до 27 % вага/об'єм.
3. Композиція за п. 1 або п. 2, в якій левамізол представлений у вигляді левамізолу гідрохлориду.
4. Композиція за п. 1 або п. 2, в якій левамізол представлений у вигляді левамізолу фосфату.
- 35 5. Композиція за будь-яким із пп. 1-4, в якій макроциклічний лактон знаходиться в межах від 0,2 до 1,2 % вага/об'єм.
6. Композиція за будь-яким із пп. 1-5, яка містить хелатуючий агент.
7. Композиція за п. 6, в якій хелатуючим агентом є ЕДТА динатрій.
8. Композиція за будь-яким із вищезгаданих пунктів, яка містить антиоксидант.
- 40 9. Композиція за будь-яким із вищезгаданих пунктів, в якій концентрація антиоксиданту в композиції вища 0,15 %.
10. Композиція за будь-яким із пп. 1-9, яка містить консервант.
11. Композиція за п. 10, в якій консервантом є бензиловий спирт.
12. Композиція за будь-яким із пп. 1-11, в якій композиція містить стабілізатор.
- 45 13. Композиція за п. 12, в якій стабілізатором є гліцерин формаль.

14. Композиція за будь-яким із вищезгаданих пунктів, в якій концентрація поверхнево-активної речовини в композиції становить приблизно 20 % вага/об'єм.
15. Композиція за будь-яким із вищезгаданих пунктів, в якій поверхнево-активною речовиною є полісорбат 80.
- 5 16. Спосіб лікування тварин від паразитарної інфекції, який відрізняється стадією введення ветеринарної композиції за будь-яким із пп. 1-15.
17. Спосіб лікування тварин за п. 16, в якому композиція вводиться шляхом ін'єкції.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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