



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79828 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/70
A61K 9/08
A61P 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИПАРАЗИТАРНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ БЕЗГОЛКОВОГО ВВЕДЕННЯ, ЩО МІСТИТЬ АВЕРМЕКТИНИ

1

(21) а200504318
(22) 06.05.2005
(24) 25.07.2007
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.
(72) Мосін Владімір Александровіч, RU, Дріняєв Віктор Антонович, RU, Косарева Вера Михайловна, RU, Новік Тамара Самуїловна, RU, Крутляк Єлена Борисовна, RU, Радіонов Александр Валер'євіч, RU, Вікторов Александр Вікторовіч, RU, Сапунов Анатолій Яковлевіч, RU, Котова Галіна Лазаревна, RU
(73) Мосін Владімір Александровіч, RU, Дріняєв Віктор Антонович, RU
(56) EP A2 0146414 26.06.1985
RU C1 2129430 27.04.1999

2

EP A 0393890 24.10.1990
US A 6001822 14.12.1999
RU C1 2025135 31.12.1994
WO A1 9426113 24.11.1994
(57) 1. Протипаразитарний препарат для безголкового введення при лікуванні сільськогосподарських тварин, який являє собою розчин авермектинів чи їх похідних в органічних розчинниках або їх сумішах у концентрації 2-35г/100мл.
2. Протипаразитарний препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що як органічні розчинники препарат містить бензиловий спирт, етиловий спирт, триетиленгліколь, диметилсульфоксид чи їх суміші.

Винахід відноситься до галузі ветеринарії і може бути використаний для профілактики і лікування хвороб викликаних паразитами тварин, зокрема сільськогосподарських.

Ефективність протипаразитарної обробки худоби у великих тваринницьких господарствах залежить від ряду факторів:

застосованої діючої речовини, складу препарату, що містить діючу речовину, способу введення препарату тваринам, тощо. Спосіб введення препарату в значній мірі визначає вимоги до його складу, який повинен забезпечувати прийнятне поєднання розчинності діючої речовини, біологічної засвоюваності, в'язкості і стабільності препарату, мінімум побічних реакцій і т.і.

Найбільш поширені підшкірний і внутрішньом'язовий способи введення протипаразитарних препаратів за допомогою шприців. Рідше використовуються склади для орального введення чи місцевого зовнішнього застосування [патент US 57734226, 1996р.].

Серед діючих речовин протипаразитарних препаратів значне місце займають авермектини та їх похідні (індивідуальні чи в комплексах), у тому числі й у поєднанні з іншими речовинами. Най-

більш поширені авермектин В₁ - абамектин і його дигідропохідна івермектин, а також суміші (комплекси) індивідуальних авермектинів - аверсектин С і аверсектин АВ. Розчинником для нерозчинних у воді авермектинів найчастіше служать поліетиленгліколь чи пропіленгліколь. Відомі препарати для боротьби з паразитами тварин, діючою речовиною яких є комплекс авермектинів, названий івермектином [патент EP 146414, 1985р.], чи клозантел у суміші з авермектинами [патент RU 2129430, 1999р.]. Недоліком таких препаратів є сильна больова і запальна реакція у тварин, як при внутрішньом'язовому, так і при підшкірному введенні препаратів.

Відомий ін'єкційний препарат, який містить розчин авермектину в гідрогенізованій рициновій олії і зберігає активність близько 40 діб [патент EP 535734, 1993р.]. При цьому препарат не виявляє вираженої больової і подразливої дії на тварин.

Але при достатній ефективності ін'єкційних препаратів, що вводяться звичайними шприцами, сам процес обробки тварин надто трудомісткий.

Відомий протипаразитарний засіб на основі авермектинів, який наноситься у вигляді аерозолю на слизову оболонку тварин [патент CN 1176100,

(13) C2

(11) 79828

(19) UA

1998р.]. Біологічна засвоюваність засобу складає 90% і забезпечує загибель нематод на рівні 95% відносно дії засобу для внутрішньом'язового введення. Але і за такого способу обробки трудомісткість процесу знижується не дуже значно.

Задача, на вирішення якої направлений винахід, полягала у розробці складу протипаразитарного препарату, який має високу ефективність, придатний для введення безголковим інжектором, не викликає больової і запальної реакції у тварин, не накопичується у тканинах і органах тварин та молоці. Технічним результатом, що досягається завдяки винаходу, є зменшення трудомісткості процесу протипаразитарної обробки тварин, зменшення побічних реакцій у оброблених тварин та зменшення терміну очікування для використання м'ясопродуктів після застосування концентрованих форм. Для досягнення викладеного технічного результату запропонований препарат представляє собою розчин авермектинів чи їх похідних в органічних розчинниках або їх сумішах у концентрації 2-35г/100мл, в якості органічних розчинників препарат містить бензиловий спирт, етиловий спирт, триетиленгліколь, диметилсульфоксид чи їх суміші.

Пропоновані препарати на основі авермектинів або їх похідних, склад яких дозволяє вводити їх тваринам внутрішньошкірово інжекторним методом за допомогою безголкового ін'єктора, забезпечують різке зменшення трудомісткості протипаразитарної обробки при збереженні ефективності на рівні препаратів, що вводяться внутрішньом'язово. Дослідним шляхом установлені допустимі для введення інжекторним методом межі концентрацій абамектину, івермектину, аверсектину С і аверсектину АВ в органічних розчинниках. Вони знаходяться у діапазоні 2-35г/100см³ (2-35г/100мл). Кращими розчинниками для приготування розчинів антипаразитарних препаратів є бензиловий спирт, етиловий спирт, триетиленгліколь, диметилсульфоксид чи їх суміші: 95% бензилового спирту і 5% етилового спирту; 80% триетиленгліколю і 20% етилового спирту; 50% бензилового спирту і 50% диметилсульфоксиду й інші.

Для великої рогатої худоби (ВРХ) препарати описані у даному винаході застосовують проти нематодозів (стронгілятозів, трихоцефальозу, стронгілоїдозів) та ектопаразитів (псороптозу, сарноптозу, хорноптозу, сифункулятозів) і при гіподерматозі в дозі 0,2мг/кг ваги тварини (0,4мг/кг ваги тварини для аверсектину АВ).

Для свиней застосовують при нематодозах (метастронгілозі, аскаридозі, езофагостомозі, стронгілоїдозі) і проти ектопаразитів (саркоптозу,

гематопінозу) у дозі 0,3мг/кг ваги тварини (0,6 мг/кг ваги тварини для аверсектину АВ).

Приклад 1

10г абамектину розчинили в 80см³ бензилового спирту в мірній колбі ємністю 100см³ при нагріванні на водяній бані при температурі 50-60°C. Після охолодження довели об'єм до 100см³ і ретельно перемішали.

Приклад 2

20г івермектину розчинили в 70см³ бензилового спирту в мірній колбі ємністю 100см³ при нагріванні на водяній бані при температурі 50-60°C. Після охолодження довели об'єм до 100см³ і ретельно перемішали.

З такою ж кількістю івермектину готували розчини в диметилсульфоксиді чи суміші 50% бензилового спирту і 50% диметилсульфоксиду й ін.

Приклад 3

20г аверсектину С розчинили в 70см³ бензилового спирту в мірній колбі ємністю 100см³ при нагріванні на водяній бані при температурі 50-60°C. Після охолодження довели об'єм до 100см³ і ретельно перемішали.

З такою ж кількістю аверсектину С готували розчини в суміші 95% бензилового спирту і 5% етилового спирту й ін.

Приклад 4

35г аверсектину АВ розчинили в 60см³ бензилового спирту в мірній колбі ємністю 100см³ при нагріванні на водяній бані при температурі 50-60°C. Після охолодження довели об'єм до 100см³ і ретельно перемішали.

З такою ж кількістю аверсектину АВ готували розчини в триетиленгліколі чи суміші 80% триетиленгліколю і 20% етилового спирту й ін.

Результати випробувань протипаразитарних препаратів приведені в наступних прикладах.

Приклад 5

У досліді використовували 25 корів, спонтанно заражених стронгілятами шлунково-кишкового тракту і диктиокаулами. Сформували 5 груп тварин. Першій групі вводили 10% розчин абамектину, другій групі - 20% розчин івермектину, третій групі - 20% розчин аверсектину С, четвертій групі - 35% розчин аверсектину АВ, п'ята група була контролем. Препарат вводили внутрішньошкірово інжекторним методом за допомогою безголкового ін'єктора у дозі 0,4мл (два постріли). Корови контрольної групи обробці не піддавалися.

Ефективність препаратів визначали за результатами гельмінтовою- і ларвоскопії проб фекалій від піддослідних тварин до лікування і через 14 днів після лікування. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Препарат, № групи тварин	Знайдено яєць і личинок гельмінтів			
	стронгілят		диктиокауп	
	До лікування	Післялікування	До лікування	Після лікування
10% розчин абамектину, група № 1	II екз-82, 3 ± 28,7 EI % - 100	0 0	EI % - 100	0
20% розчин івермектину, група № 2	II екз-85,9 ± 30,5 EI % - 100	0 0	EI % - 100	0

Продовження таблиці 1

20% розчин аверсектину С, група №3	II екз-93,7 ± 28,2 EI % - 100	0 0	EI % - 100	0
35% розчин аверсектину АВ, група № 4	II екз- 87,3 ± 39,8 EI % - 100	0 0	EI % - 100	0
Контроль, група № 5	II екз- 85,4 ± 29,7 EI % - 100	II екз-86,8 ± 27,3 EI % - 100	EI % - 100	EI % - 100

Приклад 6

У неблагополучному у відношенні захворювання великої рогатої худоби на гіподерматоз господарстві було відібрано 20 корів. Тварин розділили на 2 групи - дослідну і контрольну, по десять голів у кожній.

Восени після закінчення льоту гедзів коровам дослідної групи в область першої третини шиї внутрішньошкірно ввели 20% розчин аверсектину С інжекторним методом за допомогою безголкового інжектора у дозі 0,4мл (два постріли). Корови контрольної групи обробці не піддавалися.

Обстеження комісією усіх тварин з виявленням і підрахунком усіх оводових жевлаків, що утворилися в області крупа і частково боків, проводили через півроку.

У дослідній групі в двох тварин виявлене зараження личинками бичачого гедзя із середньою інтенсивністю 1,5 екземпляра на заражену тварину чи 0,3 екземпляри усіх тварин цієї групи, тоді як у корів контрольної групи відзначалася 100% екстенсивності із середньою інтенсивністю 10,1 екземпляра на одну корову.

Екстенсивність (ЕЕ) внутрішньошкірного введення 20%-ного ін'єкційного розчину аверсек-

тину С при оводовій інвазії ВРХ виявилася рівною 80,0%, а інтенсивність (ІЕ) склала 97,0%.

У зазначеній дозі препарат не викликає на місці ін'єкції яких-небудь значних утворень, припухлості, підвищення місцевої температурної реакції і болючості.

Приклад 7

У досліді використовували 35 поросят віком 3-4 місяці з масою 40-45кг, спонтанно заражених аскаридами і вошиами. Сформували 3 групи тварин. Дві групи по 15 тварин, третя в кількості 5 поросят служила контролем. У першій групі застосовували 10% розчин абамектину, у другій групі - 20% івермектину. Препарат вводили внутрішньошкірно інжекторним методом за допомогою безголкового ін'єктора в дозі 0,3мг/кг. Поросята контрольної групи обробці не піддавалися.

Ефективність препаратів визначали за результатами клінічного огляду і виявлення вошей і гнид на тілі і волоссяному покриві тварин. Нематододичну ефективність оцінювали за результатами гельмінтооскопії проб фекалій тварин від дослідних і контрольних тварин до лікування і через 14 днів після введення препарату. Результати приведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Препарат, група	Інвазованість тварин		Ефективність (%)	
	вошиами	аскаридами (екз.)	проти вошей	проти аскарид
10% розчин абамектину, група №1	+++	150±16,3	100	100
20% розчин івермектину, група №2	+++	169±11,5	100	100
Контроль, група №3	+++	161,3±17,5	-	-

Приклад 8

У досліді використовували 12 лактуючих корів, з яких сформували 4 групи.

Першій групі вводили 20% розчин івермектину.

Другій групі - 20% розчин аверсектину С.

Третій групі - 35% розчин аверсектину АВ.

Розчини вводили у дозі 0,4 мл на одну тварину (80 мг діючої речовини) за допомогою безголкового ін'єктора.

Четверту групу використовували як контрольну. Тваринам цієї групи вводили 1% розчин аверсектину С (аверсект-2) у дозі 8см³ (80 мг діючої речовини).

Через 12 годин після введення тваринам препаратів, а потім на 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14 і 21 добу відбирали проби молока, у яких визначали вміст авермектинів. Визначення вмісту авермектинів у молоці проводили методом флуоресцентної високоефективної рідинної хроматографії. Результати

визначень вмісту авермектинів (нг/см³) приведені в таблиці 3 і на Фіг.1, де показано вміст авермектинів у молоці після введення препаратів за винаходом у порівнянні з відомим препаратом, нг/мл.

Приклад 9

Аверсектин С 20% вводили одноразово 15 телятам масою 100-110кг із розрахунку 0,1мл на кожні 100кг маси тіла (що відповідає дозі 0,2мг/кг за діючою речовиною на кг маси тіла). Уведення препарату проводили безголковим інжектором.

По троє телят забивали через 12 годин; 1; 5; 10 і 15 діб після введення препарату. У всіх тварин відбирали проби м'язової тканини і печінки. Проби аналізували на вміст авермектинів. Аналіз проводили методом флуоресцентної високоефективної рідинної хроматографії.

Результати аналізу приведені на Фіг.2, де показано вміст аверсектину С у м'язах телят після внутрішньошкірного введення 20% концентрату.

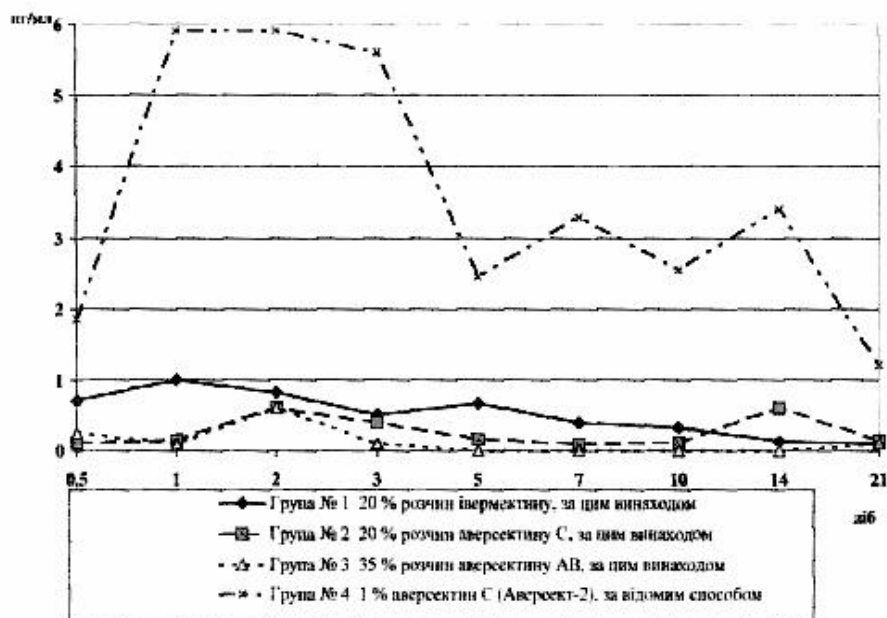
Таблиця 3

Вміст авермектинів у молоці після введення препаратів
за винаходом у порівнянні з відомим препаратом (нг/см³)

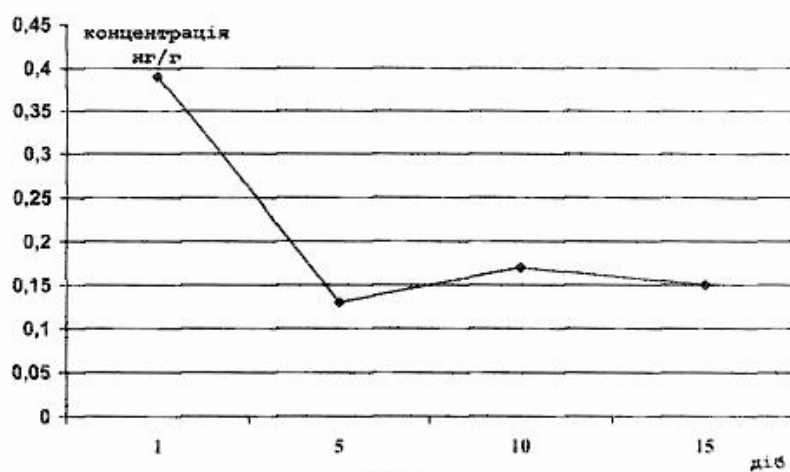
Терміни відбору проб, доба	0,5	1	2	3	5	7	10	14	
Група тварин Назва препаратів									
Група №1 20 % розчин івермектину, за цим винаходом	0,70	0,99	0,81	0,50	0,67	0,39	0,33	0,13	
Група №2 20% розчин аверсектину С, за цим винаходом	0,12	0,14	0,60	0,39	0,17	0,1	0,12	0,60	
Група №3 35% розчин аверсектину АВ, за цим винаходом	0,25	0,10	0,60	0,09	0	0	0	0	
Група №4 1% аверсектин С (Аверсект-2), за відомим способом	1,86	5,90	5,90	5,60	2,45	3,28	2,56	3,40	

Результати випробування ефективності запропонованих даним винаходом концентрованих форм авермектиновмісних протипаразитарних препаратів показали, що за своїм поведінням в організмі тварини концентровані форми відрізняються від раніше відомих тим, що практично не виділяються з молоком і накопичуються в органах і тканинах тварини в кількостях нижчих дозвального

рівня. Ці обставини дають можливість, по-перше, застосовувати концентровані форми авермектиновмісних препаратів на дійній череді, по-друге, скоротити термін очікування для використання м'ясопродуктів після застосування концентрованих форм на 10-15 днів у порівнянні з відомими формами.



Фіг. 1



Фиг. 2