



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86132** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 09321	(72) Винахідник(и): Соколов Юрій Вікентійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.07.2013	(73) Власник(и): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "АТ БІОФАРМ", пров. Театральний, 5, кв. 1-А, м. Харків, 61057 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2013	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2013, Бюл.№ 23	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДО- І ЕКТОПАРАЗИТОЗІВ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція для лікування ендо- і ектопаразитозів містить щонайменше один авермектин, співрозчинник, міцелоутворюючий агент, допоміжні речовини і дистильовану воду як розчинник. Додатково містить стеричний стабілізатор.

UA 86132 U

Корисна модель належить до галузі ветеринарії і медицини і може бути використана для лікування ендо- і ектопаразитозів тварин.

Існує широкий вибір препаратів для профілактики і лікування ендо- і ектопаразитозів тварин. На сьогодні найбільш широко застосовуються препарати, які містять у своєму складі сполуки, що належать до класу авермектинів, які мають високу протипаразитну активність.

Авермектини - макроциклічні лактони, що є продуктами ферментації ґрунтових стрептоміцетів - *Streptomyces avermitilis*. Культурна *Streptomyces avermitilis* продукує чотири основні форми авермектинів - A1, A2, B1, B2, при цьому кожен компонент має ізомери двох форм: A і B. Протипаразитна активність сильніше за все виражена в авермектину B1. Природний авермектин B1, ізольований з комплексу, одержав назву Абамактин. В результаті його хімічної модифікації отриманий Івермектин - напівсинтетичний авермектин, який відрізняється меншою токсичністю для теплокровних, кращою розчинністю і більшою стабільністю при тій же широті спектра й інтенсивності протипаразитної дії. Також відомі хімічно модифіковані дорамектин, еприномектин, селамектин, моксидектин. Препарати на основі модифікованих авермектинів менш токсичні для тварин, мають краще очищення і легше переносяться живими організмами.

Відомі безводні ін'єкційні лікарські форми авермектинів (Ivermectin & Abamectm. WC Campbell eds. Springer Verlag., 1989), які містять допоміжні компоненти, такі речовини як гліцеролформаль, пропіленгліколь і полівінілпіролідон, при наступному співвідношенні компонентів, ваг. %:

авермектин	0,1-7,5
пропіленгліколь	50-90
гліцеролформаль	10-50
полівінілпіролідон	0-5.

Основним недоліком описаної лікарської форми є висока в'язкість, яка ускладнює ін'єкцію і може приводити до виникнення подразнення та/або пухлини в місці ін'єкції лікарської форми. Також наявність неводних розчинників приводить до підвищення токсичності зазначеної лікарської форми. Оскільки курс лікування/профілактики включає не менше двох ін'єкцій, токсикологічний ефект може накопичуватися в тканинах організму, що може привести до отруєння.

Найближчим аналогом корисної моделі, що заявляється, є фармацевтична композиція для лікування ендо- і ектопаразитозів, яка описана в патенті Російської Федерації № 2162699 (опубл. 10.02.2001). Зазначена композиція включає активно діючу речовину, співрозчинник, міцелують агент, консервант, фосфатно-цитратний буфер і дистильовану воду як розчинник, при цьому вона додатково містить вітамін Е при наступному співвідношенні компонентів, ваг. %:

івермектин або авермектин	0,1-7,5
співрозчинник	10-60
міцелують агент	4-20
консервант	0,5-2,0
фосфатно-цитратний буфер рН	до 0,9
вітамін Е	0,7-7,0
вода дистильована	решта.

До недоліків описаної фармацевтичної композиції варто віднести низьку стабільність емульсії описаної композиції, що у свою чергу приводить до зниження протипаразитної активності, тим самим знижуючи ефективність застосування композиції в цілому. Також в одному з переважних варіантів виконання зазначеної композиції як співрозчинник використано диметилацетамід, який являє собою агресивний компонент і може викликати подразнення очей і шкіри, при цьому він може впливати на нирки, печінку та ЦНС тварин та/або людей.

В основу корисної моделі поставлена задача створення фармацевтичної композиції для лікування/профілактики ендо- і ектопаразитозів, кількісний і якісний склад якої забезпечить стабільність її лікарської форми, ефективну терапевтичну дію і при цьому дозволить знизити токсикологічний вплив на організм тварин.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено фармацевтичну композицію для лікування ендо- і ектопаразитозів, яка містить щонайменше один авермектин, співрозчинник, міцелують агент (ПАР), допоміжні речовини і дистильовану воду як розчинник, при цьому композиція включає стеричний стабілізатор при наступному співвідношенні компонентів, ваг. %:

авермектин	0,1-5,0
співрозчинник	1-30

міцелоутворюючий агент	1-20
допоміжні речовини	0,05-3,0
стеричний стабілізатор	0,1-0,7
дистильована вод	решта.

Композиція може містити як природні, так і напівсинтетичні авермектини, взяті окремо або в суміші.

Наявність стабілізатора в складі фармацевтичної композиції забезпечує можливість виготовлення її в лікарській формі ін'єкції, наприклад, як емульсії, яка при цьому є стабільною і дозволяє забезпечити ефективну доставку активної речовини.

Оптимальною є концентрація діючої речовини в композиції від 0,1 ваг. % до 5,0 ваг. %, оскільки при концентрації її в суміші менше 0,1 ваг. % для досягнення терапевтичного ефекту необхідне введення суміші в нераціонально великих дозуваннях, а при концентрації вище 5,0 ваг. % - у занадто малих дозуваннях.

Як стеричний стабілізатор можуть бути використані речовини стероїдної структури (холестерин і його органічні солі, ліпофільні вітаміни), фосфоліпіди тощо. Зазначені речовини підвищують фізико-хімічну стабільність емульсії при збереженні, а також можуть мати інші властивості, наприклад можуть виступати як антиоксиданти та/або фотопротектори. Оптимальною є концентрація стабілізатора в суміші від 0,1 ваг. % до 0,7 ваг. %, оскільки при його вмісті в композиції менше 0,1 ваг. % він не чинить стабілізуючого впливу достатньою мірою, а введення стабілізатора в композицію у концентрації вище 0,7 ваг. % зменшує її фізичну стабільність і може викликати, наприклад, помутніння, розшарування, випадання осаду.

Переважно допоміжні речовини вибрані з групи, яка включає консерванти, антиоксиданти, регулятори рН та комплексоутворювачі.

Консерванти можуть бути вибрані з групи, яка включає парабени, бензойну кислоту, мурашину кислоту або їхні фармацевтично прийнятні солі, а також харчові добавки з групи E200-E299.

Антиоксиданти можуть бути вибрані з групи, яка включає бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол, а також харчові добавки з групи E300-E399.

Нижче наведені приклади приготування переважних варіантів композиції, яка заявляється, з оптимальним якісним та кількісним складом.

Приклад 1

Фармацевтичну композицію готують відповідно до наступного способу.

ПЕГ-400, авермектин і кремофор перемішують до повного розчинення при температурі 30-50 °C і додають холестерин. Після цього до отриманого розчину додають воду і пропілпарабен. Далі отриманий розчин стерилізують мембранною фільтрацією. Після одержання позитивних результатів контролю фармацевтичну композицію направляють на лінію дозування й упакування.

Композиція має наступний кількісний і якісний склад компонентів, ваг. %:

авермектин	1,0
ПЕГ-400	24,0
кремофор	12,0
пропілпарабен	1,0
холестерин	0,5
вода	решта.

Приклад 2

Фармацевтичну композицію готують відповідно до наступного способу.

Пропіленгліколь, авермектин і солютол перемішують до повного розчинення при температурі 30-50 °C і додають ретинолу ацетат. Після цього до отриманого розчину додають воду і пропілпарабен. Далі отриманий розчин стерилізують мембранною фільтрацією. Після одержання позитивних результатів контролю фармацевтичну композицію направляють на лінію дозування й упакування.

Композиція має наступний кількісний і якісний склад компонентів, ваг. %:

авермектин	1,0
пропіленгліколь	60,0
солютол	4,0
пропілпарабен	0,5
ретинолу ацетат	0,7
вода	решта.

Приклад 3

Фармацевтичну композицію готують відповідно до наступного способу.

ПЕГ-400, суміш авермектинів і кремофор перемішують до повного розчинення при температурі 30-50 °C і додають холестерин. Після цього до отриманого розчину додають воду і пропілпарабен. Далі отриманий розчин стерилізують мембранною фільтрацією. Після одержання позитивних результатів контролю фармацевтичну композицію направляють на лінію дозування й упакування.

5

Композиція має наступний кількісний і якісний склад компонентів, ваг. %:

івермектин	0,5
дораемектин	0,5
ПЕГ-400	24,0
кремофор	12,0
пропілпарабен	1,0
холестерин	0,5
вода	решта.

Нижче наведені приклади, які підтверджують терапевтичну ефективність фармацевтичної композиції, яка заявляється.

Приклад 1

10

Для проведення досліджень терапевтичної ефективності ін'єкційної форми івермектину, приготовленої згідно зі способом за прикладом 1, були сформовані дві групи свиней - контрольна і дослідна. Перед застосуванням препарату у тварин були відібрані проби калу, які досліджували копроовоскопічним методом Фюллерборна на наявність яєць легеневих і шлунково-кишкових нематод, інтенсивність інвазії визначали за методом Трача. Були виявлені

15

Ascaris suum, *Strongyloides ransomi*, *Metastrongylus* spp., *Oesophagostomum dentatum*. Інтенсивність інвазії складала від 5 до 40 яєць у 1 г калу.

Контрольній групі препарат не давали, дослідній групі давали препарат шляхом ін'єкцій в область шиї в дозуванні 1 мл на 33 кг маси тіла.

Результати копроовоскопії представлені в таблицях 1 і 2.

20

Таблиця 1

Результати копроовоскопії контрольної групи

Кількість тварин	Інвазія	Екстенсивність інвазії до лікування, %	Інтенсивність інвазії. Кількість яєць в 1 г кала
15 голів, вік 45 днів	<i>Ascaris suum</i>	90,8	10,03-40,1
	<i>Strongyloides ransomi</i>	90,6	5,0-15,5
	<i>Metastrongylus</i> spp.	21,8	5,0-10,03
	<i>Oesophagostomum dentatum</i>	43,7	10,0-20,07

Таблиця 2

Результати копроовоскопії дослідної групи

Кількість тварин	Інвазія	% інвазованості		Екстенсивна ефективність препарату, %
		до лікування	після лікування	
30 голів	<i>Ascaris suum</i>	100	0	100
	<i>Strongyloides ransomi</i>	100	0	100
	<i>Metastrongylus</i> spp.	20	0	100
	<i>Oesophagostomum dentatum</i>	100	8	92

Приклад 2

25

Для проведення досліджень терапевтичної ефективності пероральної форми івермектину, приготовленої згідно зі способом за прикладом 2, були сформовані 2 групи свиней - контрольна і дослідна. Перед застосуванням препарату у тварин були відібрані проби калу, які досліджували копроовоскопічним методом Фюллерборна на наявність яєць легеневих і шлунково-кишкових нематод, інтенсивність інвазії визначали за методом Трача. Були виявлені

30

Ascaris suum, *Strongyloides ransomi*, *Metastrongylus* spp., *Oesophagostomum dentatum*. Інтенсивність інвазії складала до 50 яєць у 1 г калу.

Контрольній групі препарат не давали, дослідній групі давали препарат шляхом групового випоювання в дозі 3 мл на 100 кг маси тіла.

Результати копроовоскопії представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати копроовоскопії дослідної групи

Кількість тварин	Інвазія	% інвазованості		Екстенсивна ефективність препарату, %
		до лікування	після лікування	
30 голів	<i>Ascaris suum</i>	100	0	90
	<i>Strongyloides ransomi</i>	100	0	100
	<i>Metastrongylus</i> spp.	30	0	10
	<i>Oesophagostomum dentatum</i>	100	8	100

5

Приклад 3

Для проведення досліджень терапевтичної ефективності ін'єкційної форми суміші авермектинів, приготовленої згідно зі способу за прикладом 3, були сформовані дві групи свиней - контрольна і дослідна. Перед застосуванням препарату у тварин були відібрані проби калу, які досліджували копроовоскопічним методом Фюллерборна на наявність яєць легеневих і шлунково-кишкових нематод, інтенсивність інвазії визначали за методом Трача. Були виявлені *Ascaris suum*, *Strongyloides ransomi*, *Metastrongylus* spp., *Oesophagostomum dentatum*. Інтенсивність інвазії складала від 5 до 40 яєць у 1 г калу.

10

Контрольній групі препарат не давали, дослідній групі давали препарат шляхом ін'єкцій в область шиї в дозуванні 1 мл на 33 кг маси тіла.

15

Результати копроовоскопії представлені в таблицях 4 і 5.

Таблиця 4

Результати копроовоскопії контрольної групи

Кількість тварин	Інвазія	Екстенсивність інвазії до лікування, %	Інтенсивність інвазії. Кількість яєць в 1 г калу
15 голів, вік 45 днів	<i>Ascaris suum</i>	93,8	10,03-40,1
	<i>Strongyloides ransomi</i>	94,6	5,0-15,5
	<i>Metastrongylus</i> spp.	51,8	5,0-10,03
	<i>Oesophagostomum dentatum</i>	53,7	10,0-20,07

Таблиця 5

Результати копроовоскопії дослідної групи

Кількість тварин	Інвазія	% інвазованості		Екстенсивна ефективність препарату, %
		до лікування	після лікування	
30 голів	<i>Ascaris suum</i>	100	0	100
	<i>Strongyloides ransomi</i>	100	0	100
	<i>Metastrongylus</i> spp.	50	0	100
	<i>Oesophagostomum dentatum</i>	100	7	93

20

Результати досліджень свідчать, що розроблена фармацевтична композиція виявляє високу терапевтичну ефективність при лікуванні ендо- і ектопаразитозів тварин.

Таким чином, розроблено фармацевтичну композицію для лікування ендо- і ектопаразитозів, кількісний і якісний склад якої забезпечує стабільність її лікарської форми, ефективну терапевтичну дію і при цьому дозволяє знизити її токсикологічний вплив на організм тварин.

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Фармацевтична композиція для лікування ендо- і ectoparasitosis, яка містить щонайменше один авермектин, співрозчинник, міцелоутворюючий агент, допоміжні речовини і дистильовану воду як розчинник, яка **відрізняється** тим, що включає стеричний стабілізатор при наступному співвідношенні компонентів, ваг. %:
- | | |
|------------------------|----------|
| авермектин | 0,1-5,0 |
| співрозчинник | 1-30 |
| міцелоутворюючий агент | 1-20 |
| допоміжні речовини | 0,05-3,0 |
| стеричний стабілізатор | 0,1-0,7 |
| дистильована вода | решта. |
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що стеричний стабілізатор вибраний із групи, яка включає речовини стероїдної структури і фосфоліпіди.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що допоміжні речовини вибрані з групи, яка включає консерванти, антиоксиданти, регулятори рН, комплексоутворювачі.
- 10

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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