



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **108200**(13) **C2**

(51) МПК

A01N 43/22 (2006.01)**A01P 7/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

| | | | |
|---|--|--|--|
| (21) Номер заявки: | а 2011 12805 | (72) Винахідник(и): | Снайдер Даніель Ерл (US), Уайт Уільям Хантер (US) |
| (22) Дата подання заявки: | 04.05.2010 | (73) Власник(и): | ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: | 10.04.2015 | (74) Представник: | Шляховецький Олександр Михайлович, реєстр. №21 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 61/176,558 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | US 2007104750, A, 10.05.2007 US 6 664 237, B, 16.12.2003 EP 2 033 518, A, 11.03.2009 THOMAS C. SPARKS et al. Neural network-based OSAR and insecticide discovery: spinetoram// JOURNAL OF COMPUTER-AIDED MOLECULAR DESIGN, vol. 22, no. 6-7, 15.03.2008, pp. 393-401 KE-XUE HUANG et al. Recent advances in the biochemistry of spinosyns// APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY// vol. 82, no. 1, 10.12.2008, pp. 13-23 Elanco Animal Health, A Division of Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, U.S.A. "COMFORTIS (spinosad) Chewable Tablets"// INTERNET CITATION, no. PA9181DEAMP, 01.08.2007, URL: http://www.elancopetprogram.com/pdf/comfortis-product-label.pdf [retrieved on 2010-07-14] |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 08.05.2009 | | |
| (33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | US | | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: | 10.01.2012, Бюл.№ 1 | | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 10.04.2015, Бюл.№ 7 | | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/US2010/033458, 04.05.2010 | | |

(54) ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКТОПАРАЗИТОЦИДІВ**(57) Реферат:**

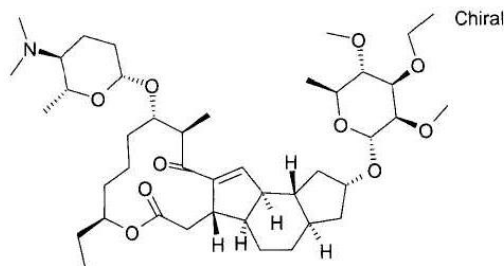
Запропоновані спосіб та лікарська форма для боротьби із зараженням блохами собаки або кішки в ефективній кількості спінеторами або його фармацевтично прийнятної солі.

UA 108200 C2

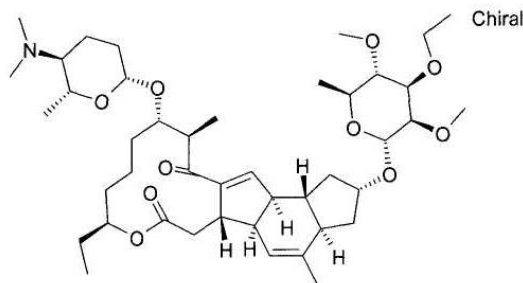
Ектопаразити, такі як блохи, воші, м'ясні мухи та кліщі, завдають клопоту і людям, і тваринам. Подібні паразити значною мірою впливають на продуктивність свійського тваринництва, оскільки зменшують приріст маси, погіршують якість шкіри, хутра, шерсті і м'яса, а в деяких випадках призводять до загибелі тварин. Ектопаразити також призводять до захворювань і погіршують самопочуття домашніх (кімнатних) тварин. Ектопаразити відомі як носії бактерій і вірусів, які є збудниками захворювань людини. Захворювання, які спричиняють ектопаразити, включають, наприклад, малярію, лімфатичний філяріатоз, трахому, трипаносомоз (сонну хворобу) та річкову сліпоту.

Засоби боротьби з ектопаразитами передбачають використання інсектицидів та пестицидів. Наприклад, як ектопаразитоциди для домашніх (кімнатних) тварин застосовували спінозини - продукти ферментації, які одержують природним шляхом (Snyder, пат. США № 6,664,237).

Похідні спінозинів застосовували у сільському господарстві (DeAmicis et al., пат. США №6,001,981). Загальною назвою "спінеторам" позначають суміш з 25-90 %, за варіантом, якому віддається перевага, 50-90 % (2R,3aR,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-дезоксиз-3-О-етил-2,4-ди-О-метил-альфа-L-маннопіранозілокси)-13-[(2R,5S,6R)-5-(диметиламіно)тетрагідро-6-метилпіран-2-ілокси]-9-етил-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-гексадекагідро-14-метил-1H-as-індацено[3,2-d]оксациклододецин-7,15-діону (умовна назва "дигідро-Et-J", формула I) та 10-75 %, за варіантом, якому віддається перевага, 10-50 % (2R,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bS)-2-(6-дезоксиз-3-О-етил-2,4-ди-О-метил-альфа-L-маннопіранозілокси)-13-[(2R,5S,6R)-5-(диметиламіно)тетрагідро-6-метилпіран-2-ілокси]-9-етил-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-тетрадекагідро-4,14-диметил-1H-as-індацено[3,2-d]оксациклододецин-7,15-діону (умовна назва "Et-L", формула II).



Формула I



Формула II

(Podhorez et al, заявка на пат. США 2008/0108800A1). Згідно опису, спінеторам забезпечує довготривалу боротьбу із різноманітними комахами-шкідниками багатьох сільськогосподарських культур (Dow AgroSciences Spinetoram Technical Bulletin, November 2006). Згідно повідомлень, спінеторам було зареєстровано у Новій Зеландії як інсектицид щодо шкідників кісточкових плодів ("Dow AgroSciences Receives First Global Registration for Spinetoram Insecticide" Dow AgroSciences Newsroom, Corporate News, August 10, 2007).

Незважаючи на сприятливі результати використання спінозинів та інших інсектицидів і гербіцидів, існує потреба у вдосконалених лікарських формах та способах застосування. Бажані лікарські форми та способи застосування не лише забезпечили б альтернативні способи використання, але також дали б змогу подолати принаймні деякі з обмежень теперішньої практики використання. Такі обмеження включають токсичність і проблеми, пов'язані з безпекою у застосуванні, а також сумніви стосовно ефективності (дієвості і тривалості дії) і можливої опірності шкідників дії препарату. На успіх при застосуванні інсектицидів і пестицидів також впливають перепони їх надходженню у організм, зокрема, шлях введення та необхідність неодноразового застосування. Наприклад, бажаним є зменшення кількості застосувань зі збереженням ефективності, оскільки введення тваринам дози препарату часто несе із собою

незручності та/або ускладнення. Цей винахід містить практичні способи і лікарські форми, які стосуються використання ектопарацитоцидів у лікуванні тварин і забезпечують альтернативні варіанти подолання інвазії ектопаразитів. Крім того, вони дають змогу подолати принаймні деякі з обмежень у застосуванні існуючих інсектицидів і пестицидів, зокрема, в напрямку

5 забезпечення довготривалого системного введення для ефективної та надійної боротьби із ектопаразитами.

Цей винахід пропонує способи боротьби із зараженням тварини ектопаразитами шляхом системного введення у організм цієї тварини ефективної кількості спінетораму або його фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтичні лікарські форми для системного

10 введення, призначені для боротьби із зараженням ектопаразитами, які містять спінеторам або його фармацевтично прийнятну сіль, а також фармацевтично прийнятний носій. Цей винахід також пропонує способи запобігання зараженню собаки або кішки блохами, відповідно до яких згаданому(-ій) собаці або кішці перорально або парентерально вводять ефективну кількість спінетораму або його фармацевтично прийнятної солі, і лікарські форми для системного

15 введення разової дози або імпульс-дози для боротьби із зараженням собак або кішок ектопаразитами, які містять спінеторам або його фармацевтично прийнятну сіль, а також фармацевтично прийнятний носій у пероральній дозованій формі, вибраній з-посеред таблеток, капсул або рідких дозованих форм, у кількості від 10 до 60 мг спінетораму або його фармацевтично прийнятної солі на 1 кг маси тіла собаки або кішки. Інший аспект способів та

20 лікарських форм, які використовують спінеторам, полягає у їхній здатності забезпечувати довготривале системне введення для боротьби із зараженням ектопаразитами, зменшуючи таким чином потребу у повторному введенні препарату тваринам до разу на тиждень або два тижні чи навіть разу на місяць або й рідше.

Тварина-хазяїн може належати до ссавців або не належати до них, наприклад, бути птахом (індиккою, курчам) або рибою. У випадку, якщо тварина-хазяїн належить до ссавців, вона може бути як людиною, так і відмінною від людини істотою класу ссавців. Серед тварин класу ссавців, відмінних від людини, слід згадати свійських і домашніх (кімнатних) тварин. До худоби належать велика рогата худоба, тварини сімейства верблюдових, свині, вівці, кози та коні. До домашніх (кімнатних) тварин належать собаки, кімнатні кролі, коти та інші домашні (кімнатні) тварини, яких

25 тримають і виховують у тісному контакті з людиною як складову системи людина-тварина.

До ектопаразитів належать комахи-паразити та паразити підкласу кліщів, які, як правило, заражають тварин, а також їх форми на різних стадіях розвитку, таких як яйце, личинка, німфальний кокон, лялечка і доросла особина виду. Прикладами таких паразитів є блохи, воші, комари, кліщі, а також види мух, які ссуть кров, жалять або дошкуляють тварині. Цей винахід,

30 зокрема, спрямований на бліх, і більш конкретно - на вид *Stenoccephalides felis*.

Термін "боротьба" означає поліпшення стану тварини-хазяїна або усунення зараження, або його попередження.

Термін "ефективна кількість" означає кількість спінетораму або його солі, достатню для боротьби із ектопаразитом, і включає вимірюване скорочення шкідливої популяції ектопаразитів. Така боротьба може бути наслідком введення спінетораму, його зв'язаної форми або солі у організм шкідника при харчуванні, поглинанні репеленту або системного впливу спінетораму, його зв'язаної форми або солі. Діапазон ефективної кількості спінетораму або його солі в рамках цих способів та лікарських форм становить від 0,01 до 1000 мг, у більш бажаному

40 варіанті здійснення винаходу - від 0,1 до 100 мг і у варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, - від 10 до 60 мг на 1 кг маси тіла тварини.

Термін "фармацевтично прийнятний", вжитий у цьому описі, наприклад, стосовно солей і складових лікарських форм, таких як носії, містить поняття "прийнятний для застосування у ветеринарії" і, таким чином, охоплює у незалежний спосіб застосування як до людини, так і до тварин.

Фармацевтично прийнятні солі і загальні способи їх приготування відомі фахівцям у цій галузі (див., наприклад, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977)). До прикладів солей належать, але без обмеження ними, солі, утворені шляхом звичайних реакцій із органічними або неорганічними кислотами, такими як сірчана, хлористоводнева, фосфорна, оцтова, бурштинова, лимонна, молочна, малеїнова, фумарова, холева, памова, слизова, глутамінова, камфорна, глутарова, гліколева, фталева, винна, мурашина, лауринова, стеаринова, саліцилова, метансульфонова, бензолсульфонова, сорбінова, пікринова, бензойна, корична і т.п. кислота.

Термін "носій" вжитий у цьому описі для позначення будь-якого інгредієнта, відмінного від активних компонентів, які входять до складу лікарської форми. Вибір носія значною мірою

залежатиме від таких чинників як конкретний спосіб застосування, вплив носія на розчинність і стійкість, а також фізико-хімічна природа лікарської форми.

Спосіб введення спінеторами або його солі може передбачати здійснення системного впливу на весь організм будь-яким із прийнятних шляхів. До прикладів таких прийнятних шляхів належать пероральний, топічний (трансдермальний), а також парентеральний шляхи введення. Вибір носія залежатиме від виду тварини-хазяїна та природи ектопаразита. Введення призводитиме до системного розповсюдження в організмі тварини-хазяїна. Наявність системної дії (або внаслідок ковтання крові паразитами, або внаслідок системної дії препарату, який входить до складу репеленту або довкілля) забезпечує спосіб здійснення впливу, який відрізняється від несистемного застосування ектопаразитоцидів, коли вплив здійснюється внаслідок поверхневого контакту зі шкірою. До переваг системного лікування і знищення ектопаразитів, порівняно з несистемними способами лікування, такими як топічні нетрансдермальні способи лікування належать: а) менший вплив на людину-ветеринара, дітей та інші об'єкти навколо тварини (наприклад, покриття підлоги, килими, меблі); б) будь-якого клопоту стосовно можливості потрапляння препарату у водойми (озера, річки, струмки, басейни тощо) при купанні тварини або при розчісуванні; с) будь-яких сумнівів щодо можливості руйнування під дією УФ-опромінення; d) будь-яких проблем із окисненням, яке відбувається при нанесенні олій на шкіру тощо; та є) впевненість у тому, що введена вся кількість препарату (порівняно з нетрансдермальним топічним варіантом лікування, коли певна кількість препарату може стекти, стертися при розчісуванні одразу після нанесення та/або залишитися у тюбику-дозаторі).

Спінеторам та його солі можна вводити до складу фармацевтичних лікарських форм для системного застосування. Такі фармацевтичні лікарські форми та технологія їх приготування відомі фахівцям у цій галузі. Див., наприклад, Remington: The Science and practice of pharmacy (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). Спінеторам або його солі можуть бути присутні у складі лікарських форм у кількості від 1 % (мас.) до 90 % (мас.), а у більш конкретному варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, — від 5 % (мас.) до 60 % (мас.) від маси лікарської форми.

Термін "фармацевтична лікарська форма для введення разової дози" означає, що одна доза з цієї лікарської форми забезпечує ефективну боротьбу із зараженням ектопаразитами на тривалий термін. Термін "тривалий термін" означає відрізок часу тривалістю щонайменше 7 діб, за варіантом, якому віддається перевага, - тривалістю щонайменше два тижні, і за варіантом, якому віддається більша перевага, - тривалістю щонайменше 30 діб. Термін "фармацевтична лікарська форма для введення імпульс-дози" означає лікарську форму, призначену забезпечувати надходження цільової повної кількості спінеторами або його фармацевтично прийнятної солі у вигляді дози, розділеної на окремі дрібні частки, які, як правило, вводять у організм протягом нетривалого інтервалу часу (наприклад, протягом однієї або двох діб). Введення імпульс-дози відрізняється від введення разової дози тим, що при тих самих або по суті еквівалентних терапевтичних перевагах, загальну кількість препарату вводять у вигляді більш ніж однієї порції протягом короткого терміну. Наприклад, повну цільову кількість препарату можна ввести імпульс-дозами, шляхом введення двох, трьох, чотирьох або більшої кількості окремих, як правило рівних, порцій, які в сумі складають цільову дозу, протягом однієї або двох діб. Альтернативно, введення імпульс-доз можна досягти одним введенням повної дози, яка згодом вивільняється протягом певного часу. Цей підхід до введення імпульс-доз можна реалізувати, якщо мати певні частки від повної кількості, які з часом вивільнюються всередині організму за кінетичною схемою (наприклад, кожні 2, 3, 4 або більше годин), або відповідно до місцезнаходження у шлунково-кишковому тракті (наприклад, 50 % вивільняється у шлунку, а решта 50 % - у тонкому кишечнику).

Пероральне введення може здійснюватись у вигляді капсул, болюсів, таблеток, порошку, лікарських льодяників, жуйок, мікро- або наночастинок, гелів, загущених розчинів, плівок, спреїв або рідких лікарських форм. До рідких лікарських форм належать суспензії, розчини, сиропи, мікстури та еліксири. Такі лікарські форми можна застосовувати як наповнювачі м'яких або твердих капсул; як правило, вони містять носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або прийнятну олію, а також один або декілька емульгаторів та/або стабілізаторів суспензій. Рідкі лікарські форми можна готувати також розведенням легкорозчинного сублімованого сухого продукту, наприклад, екстракцією вмісту пакетиків. Мікстури для перорального застосування, як правило, готують розчиненням або завішуванням (утворенням суспензії) активного інгредієнта у прийнятному середовищі. Пероральне введення можна забезпечити шляхом домішування до корму або нанесення на корм для тварин.

Спінеторам або його фармацевтично прийнятні солі можна наносити на шкіру або слизові оболонки, досягаючи цим системного введення. Одним із таких шляхів введення є трансдермальний спосіб введення. До типових носіїв належать спирт, вода, мінеральне масло, рідкий вазелін, медичний вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. До складу лікарської форми можуть входити також підсилювачі проникнення (див., наприклад, J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999)).

Крім того, спінеторам або його фармацевтично прийнятна сіль можуть надходити у організм парентерально або шляхом ін'єкції безпосередньо у кровоплин, м'язи або внутрішні органи. До прийнятних шляхів парентерального введення належать внутрішньовенний,

внутрішньоартеріальний, внутрішньоочеревинний, підоболонковий, внутрішньошлуночковий, внутрішньоуретровий, внутрішньогрудинний, внутрішньочерепний, внутрішньом'язовий та підшкірний. До прийнятних пристроїв, які забезпечують парентеральне введення, належать шприци з голками (в тому числі мікроголками), безголкові шприци, а також технічні пристрої для інфузії. Лікарські форми для ін'єкцій можна готувати у вигляді стерильного розчину, який може містити інші речовини - наприклад, достатню кількість солей або глюкози для одержання ізотонічного до крові розчину. До прийнятних рідинних носіїв належать олії, такі як кунжутна олія, гліцериди, такі як триацетин, складні ефіри, такі як бензилбензоат, ізопропілміристат, складні ефіри поліетиленгліколю і жирних кислот, а також органічні розчинники, такі як піролідин-2-он та гліцеринформаль. Лікарські форми готують розчиненням або утворенням суспензії спінетораму або його фармацевтично прийнятної солі у рідині. Ці лікарські форми можуть бути самоконсервовуваними, самостерилізовуваними, або можуть являти собою нестерильні лікарські форми, до яких можна за бажанням додавати консерванти. Парентеральні лікарські форми, як правило, є водними розчинами, до складу яких можуть входити наповнювачі, такі як солі, вуглеводні та буферні речовини (за варіантом, якому віддається перевага, такі, що забезпечують рН від 3 до 9); однак для певних призначень більш прийнятними можуть виявитися стерильні лікарські форми на неводній основі або у вигляді порошку або ліофільного сухого продукту, який слід використовувати у поєднанні з прийнятним носієм, таким як стерильна апірогенна вода. Приготування парентеральних лікарських форм у стерильних умовах можна легко здійснити, наприклад, застосовуючи стандартні фармацевтичні прийоми, добре відомі фахівцям у цій галузі. Розчинність спінетораму або його фармацевтично прийнятних солей можна підвищити застосуванням відповідних прийомів приготування лікарських форм, таких як введення речовин, які сприяють підвищенню розчинності.

Спінеторам досліджували на наявність системної дії із застосуванням *in vitro* та *in vivo* біовипробувань. У багатьох випробуваннях спіносад застосовували як компаратор або попередній позитивний контроль, однак застосовували й інші еталони (фіпроніл, перметрин, імідаклопрід). Спінеторам застосовували як у вигляді фармацевтичної субстанції, так і у складі лікарських форм.

Випробування на дорослих особинах кімнатних мух або жигалки осінньої (ASF, AhsF). Це випробування виконують у точності як описано у White, W.H., S.M. Bauer, X. Zhao et al., Comparison of *in vitro* and *in vivo* ectoparasiticide activity of an experimental benzimidazole-carbamate with permethrin and amitraz (Зіставлення ектопаразитоцидної активності *in vitro* and *in vivo* бензімідазол-карбамату, перметрину та амітразу), J. Med. Entomol. 42, 207-211 (2005) та White, W.H., C.M. McCoy, J.A. Meyer et al., Knockdown and mortality comparisons among spinosad-, imidacloprid-, and methomyl-containing baits against susceptible *Musca domestica* (Diptera Muscidae) under laboratory conditions (Порівняння кількості випадків паралічу і смертності при вживанні харчових принад із вмістом спіносаду, імідаклоприду та метомилу на популяції *Musca domestica* (Diptera Muscidae) в лабораторних умовах), J. Econ. Entomol. 100, 155-163 (2007).

Досліджувану субстанцію готували у вигляді розчину у DM SO концентрації 10 мМ. Здійснювали серію розведень вдвічі тим самим розчинником, одержуючи 10 концентрацій для випробування. Субстанцію розводили бичакою сироваткою (для жигалки осінньої) або 5 % розчином глюкози (для кімнатної мухи), одержуючи серію бажаних концентрацій робочого розчину в діапазоні від 200 мкмоль/л до 0,39 мкМ. Приблизно 3 мл розведеної таким чином досліджуваної субстанції завантажували у пробірку для випробування (n=3 на кожне випробування), і рідину вбирали стоматологічним тампоном. Один стоматологічний тампон вміщували у невеликий човник для зважування, який знаходився у чашці Петрі діаметром 100 мм. У кожну чашку садовили приблизно 10 різностатевих дорослих мух, яких перед цим піддавали анестезії діоксидом вуглецю. Чашки піддавали інкубації при 27 °C та відносній вологості 50-70 %. Мухи оправлялися від анестезії і харчувалися рідиною зі стоматологічних тампонів, просочених досліджуваною сполукою. Через 24 години підраховували чисельність живих та померлих мух. Для моделювання залежності смертності від концентрації та одержання

даних про відносну дієвість, виражену у LD₅₀ (LD₅₀ - доза, летальна для 50 % популяції), порівняно з контрольними пробами, які досліджували паралельно (самий лише розчинник або перметрин), застосовували нелінійну регресію.

5 Нижче у таблиці 1 наведені результати дослідження *in vitro* спінеторами (формально) порівняно з еталонами на мухах.

Таблиця 1

| Паразит | Сполука | ДІЄВІСТЬ (EC ₅₀ після 24 годин контакту, мкмоль/л) | 95 %-ний інтервал надійності (CI) для EC ₅₀ | Співвідношення дієвості Спінеторам/Спіносад |
|---------------|------------|---|--|---|
| Кімнатна муха | Спінеторам | 2,178 | 1,732-2,740 | 5,5 |
| | Спіносад | 11,96 | 9,452-15,13 | |
| | Фіпроніл | 0,9698 | 0,727-1,293 | |

Порівняно зі спіносадом, спінеторам виявляє значно вищу інсектицидну активність *in vitro* щодо дорослих особин кімнатної мухи (є сильнішим у 5,5 разів).

10 Пероральне (per os) введення собакам. З урахуванням описаних вище результатів було розпочато дослідження на собаках ефективності препарату при пероральному введенні. Метою проведення дослідження було оцінювання 1) ефективності разового введення препарату у дозі 30 мг/кг в умовах одночасного дослідного зараження дорослими блохами котячими *Stenoccephalides felis*; іксодовими кліщами мінливими *Dermacentor variabilis* у дорослій стадії розвитку; а також кліщами собачими *Rhipicephalus sanguineus* у дорослій стадії розвитку; 2) концентрації препарату у плазмі крові собак, яким введено дозу 30 мг/кг; 3) ефективності разового введення препарату у дозах 50 мг/кг або 100 мг/кг в умовах дослідного зараження кліщами собачими *R. sanguineus* у дорослій стадії розвитку.

20 Шістнадцять собак розподілили на дві групи по вісім собак (4 самців і 4 самиць) у кожній групі. Одна з дослідних груп одержувала спінеторам, в той час як іншу групу не лікували. Собак тримали поодиночі на ланцюгу у собачих будах з бетонною долівкою всередині і ззовні. Протягом дослідження собак годували сухим собачим кормом, за винятком дня лікування (день 0), коли вони одержували вологу консервовану їжу. Собаки мали вільний доступ до води (*ad libitum*).

25 Перша група в день 0 одержувала через рот одну чи більшу кількість желатинових капсул, які містили порошок спінеторами у кількості 30 мг/кг, в той час як контрольна група одержувала плацебо. Для оцінювання ефективності більших доз (50 мг/кг та 100 мг/кг) по відношенню до бліх *R. sanguineus* собакам з групи, яка вже одержувала 30 мг/кг, приблизно через 2,5 місяці після першого сеансу лікування, коли вже було зібрано всі дані з ефективності проти бліх, вводили ще одну, вищу, дозу препарату.

30 Кожного собаку піддавали дослідному зараженню дорослими блохами у кількості приблизно 100 особин і згодом по 50 кліщів кожного виду в кожен із таких днів випробування: 1, 5, 12, 19, 28, 35 та 42; крім того, проводили додаткове зараження блохами на 49-й та 56-й дні. Через 24 години після сеансу лікування оцінювали паралітичну дію стосовно бліх і кліщів. Всі подальші підрахунки проводили через 48 годин після зараження. Для випадку застосування більш високих доз собак заражували приблизно 50 кліщами *R. sanguineus* за один день до повторного сеансу лікування і ще раз через 5 днів після повторного сеансу лікування, а приблизно через 24 години підраховували їх кількість при розчісуванні шерсті. Паралітичну активність (на день 1) визначали за допомогою підрахунку при розчісуванні шерсті, яке проводили через 24 години після сеансу лікування. Для всіх подальших оцінювань чисельності кліщів, які залишилися, проводили підрахунок при розчісуванні шерсті через 48 годин після зараження. На 14-й, 21-й, 28-й та 35-й дні забирали зразки крові для визначення концентрації спінеторами у плазмі.

45 У таблиці 2 наведені характеристики безпосередньої лікувальної ефективності та залишкової дії спінеторами на бліх (середнє геометричне зменшення чисельності бліх у відсотках) після перорального введення собакам у кількості 30 мг/кг.

Таблиця 2

| Субстанція | Відсоток паралізації ¹ | День 7 | День 14 | День 21 | День 30 | День 37 | День 44 | День 51 | День 58 |
|-----------------------|-----------------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|------------------|---------|---------|
| Спінеторам | 99,7 | 100 | 100 | 99,5 | 100 | 98,9 | 99,7 | 98,2 | 96,9 |
| Спіносад ² | 100 | 100 | 99,6 | 100 | 97,8 | 91,1 | н/в ³ | н/в | н/в |

¹відсоток паралізації оцінювали через 48 годин після сеансу лікування.

²Наведені результати попередніх досліджень замість результатів паралельного контрольного випробування.

³"н/в" означає "не визначали".

При пероральному введенні собакам у разовій дозі 30 мг/кг спінеторам виявив таку саму паралітичну та більш високу залишкову активність у порівнянні з результатами попередніх досліджень із застосування спіносаду проти зараження дорослими котячими блохами. Зазначимо, що залишковий контроль зберігався на рівні 97 % протягом понад 8 тижнів. У тих дозах, які були предметом дослідження, спінеторам не виявив статистично значущої активності по відношенню до будь-якого з видів кліщів. Загалом, ефективність лікування від зараження обома видами кліщів інтерпретувати складно через дуже низьку чисельність паразитів, які збереглися у контрольній групі тварин.

Порівняльне дослідження способів введення в імпульс-дозі та у разовій дозі при пероральному (per os) введенні собакам-носіям *Stenocephalides felis*. Було розпочате ще одне дослідження, яке мало на меті оцінити вплив, якого зазнає зараження блохами внаслідок: 1) перорального введення разової дози у 60 мг/кг; 2) перорального введення імпульс-доз за схемою тричі на день (TID) по 20 мг/кг кожні 2 години протягом одного дня; 3) перорального введення імпульс-доз за схемою TID по 20 мг/кг кожні 4 години протягом одного дня; 4) наявності певної залишкової концентрації спінеторами у плазмі після сеансу лікування.

Чотири дослідні групи по 8 собак у кожній (4 самців та 4 самиць) одержували спінеторам за наведеною нижче схемою:

Дослідна група 1: 60 мг/кг разова доза

Дослідна група 2: 60 мг/кг (тричі по 20 мг/кг кожні 2 години)

Дослідна група 3: 60 мг/кг (тричі по 20 мг/кг кожні 4 години)

Дослідна група 4: 0 мг/кг (негативний контроль)

Собак тримали поодиночі на ланцюгу у собачих будах з бетонною долівкою всередині і ззовні. Протягом дослідження собак годували сухим собачим кормом, за винятком двох днів до лікування і самого дня лікування (день 0), коли вони одержували вологу консервовану їжу. Собаки мали вільний доступ до води (ad libitum).

Собаки з дослідних груп одержували через рот одну чи більшу кількість желатинових капсул, які містили порошок спінеторами, в той час як контрольна група 4 одержувала плацебо. Кожного собаку піддавали дослідному зараженню блохами у кількості приблизно 100 особин у кожен із таких днів випробування: 1, 5, 12, 19, 28, 35, 42, 49 та 56. Через 24 години після сеансу лікування оцінювали паралітичну дію, а в подальшому оцінювали залишкову ефективність через 48 годин після кожного наступного зараження. Початкову (паралітичну) ефективність (на день 1) визначали за допомогою підрахунку при розчісуванні шерсті, яке проводили приблизно через 24 години після введення дози 60 мг/кг або першої з імпульс-доз. Для визначення концентрації спінеторами у плазмі забирали зразки крові.

У таблиці 3 наведене середнє геометричне зменшення чисельності дорослих бліх у відсотках у порівнянні з контрольною групою. Результати свідчать про відсутність суттєвої різниці у результатах визначення ефективності незалежно від того, чи вводили дозу у 60 мг/кг разово, а чи декількома порціями по 20 мг/кг.

Таблиця 3

| | День 1 | День 7 | День 14 | День 21 | День 30 | День 37 | День 44 | День 51 | День 58 | День 72 | День 86 | День 93 | День 100 | День 107 |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Контрольна група | 76,3 (---) | 75,5 (---) | 86,1 (---) | 79,7 (---) | 80,6 (---) | 75,1 (---) | 78,2 (---) | 68,1 (---) | 79,7 (---) | 88,0 (---) | 76,6 (---) | 75,1 (---) | 83,2 (---) | 81,9 (---) |
| 60 мг/кг разово (SID) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,2 (99,8) | 0,0 (100) | 1,8 (97,7) | 1,9 (97,5) | 5,2 (93,7) | 3,2 (96,2) |
| По 20 мг/кг TID через 2 год. | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 6,4 (91,7) | 2,5 (96,7) | 10,0 (88,0) | 4,8 (94,1) |
| По 20 мг/кг TID через 4 год. | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,2 (99,8) | 0,0 (100) | 0,0 (100) | 0,2 (99,7) | 0,0 (100) | 0,2 (99,8) | 4,7 (93,8) | 4,8 (93,7) | 11,4 (86,3) | 8,5 (89,6) |

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб боротьби із зараженням блохами собаки або кішки, який включає системне введення у організм собаки або кішки ефективної кількості спінеторами або його фармацевтично прийнятної солі шляхом перорального введення.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що блохи належать до виду *Ctenocephalides felis*.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згадане введення здійснюють не частіше ніж раз на два тижні у разовій дозі або в імпульс-дозі.
- 10 4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що згадане введення здійснюють не частіше ніж раз на місяць.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згадана ефективна кількість становить від 10 до 60 мг/кг маси тіла собаки або кішки.
- 15 6. Лікарська форма для системного введення разової дози або імпульс-дозы для боротьби із зараженням собак або кішок ектопаразитами, яка містить спінеторам або його фармацевтично прийнятну сіль у пероральній дозованій формі, вибраній з-посеред таблеток, капсул або рідких дозованих форм, у кількості від 10 до 60 мг спінеторами або його фармацевтично прийнятної солі на 1 кг маси тіла собаки або кішки.
- 20 7. Лікарська форма за п. 6, яка **відрізняється** тим, що дозована форма являє таблетку або капсулу, і вміст спінеторами або його фармацевтично прийнятної солі становить від 5 до 60 % мас. таблетки або капсули.
8. Лікарська форма за п. 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що вона придатна для введення не частіше ніж раз на два тижні.
- 25 9. Лікарська форма за п. 8, яка **відрізняється** тим, що вона придатна для введення не частіше ніж раз на місяць.
10. Лікарська форма за будь-яким з пп. 6-9, яка **відрізняється** тим, що має форму, придатну до жування.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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

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