



(19) **KG** (11) **1867** (13) **C1**
(51) **A61K 31/00** (2016.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И
ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(11) 1867

(21) 20150096.1

(22) 13.10.2015

(46) 30.06.2016, Бюл. № 6

(76) Эшимбеков Т. Т.; Салыков Р. С. (KG)

(56) Патент RU № 2129430, кл. A61K 35/70, 1999

(54) Противопаразитарный препарат "Алибек"

(57) Изобретение относится к области ветеринарии, и может быть использовано в качестве противопаразитарного ветеринарного препарата.

Задачей изобретения является получение комбинированного лекарственного препарата повышенной антигельминтной активности, расширение арсенала противопаразитарных средств.

Поставленная задача решается получением противопаразитарного препарата, включающего активное начало и наполнитель, где в качестве активно-действующего вещества используют ивермектин и альбендазол, в качестве наполнителя используют цеолит при следующем соотношении компонентов, мас. %:

альбендазол	0,3-4,0
ивермектин	0,01-2,0
цеолит	остальное.

1 н. п. ф., 2 табл.

Изобретение относится к области ветеринарии, и может быть использовано в качестве противопаразитарного ветеринарного препарата.

Известна группа соединений производных бензимидазола, представленных следующими препаратами: тиабендазол, мебендазол, флюбендазол, оксфендазол, оксибендазол, луксабендазол, парбендазол, камбендазол, фторбендазол, альбендазол, рикобендазол и фенбендазол (Демидов Н. В. Антигельминтики в ветеринарии. - М.: Колос, 1982. - С. 250-292).

Данные препараты являются антигельминтными средствами широкого спектра действия, применяются раздельно, в основном перорально.

Однако, в дозах эффективных против цестодозов и трематодозов животных производные бензимидазола оказывают неблагоприятные эффекты на физиологическое состояние животных. Кроме этого, производные бензимидазола не активны в отношении эктопаразитов и юных фасциол.

Известны препараты для борьбы с паразитами животных, действующим веществом которых является клонантел в смеси с авермектинами (патент RU № 2129430, кл. A61K 35/70, 1999).

Недостатком таких препаратов является сильная болевая и воспалительная реакция у животных, как при внутримышечном, так и при подкожном введении.

Задачей изобретения является получение комбинированного лекарственного препарата повышенной антигельминтной активности, расширение арсенала противопаразитарных средств.

Поставленная задача решается получением противопаразитарного препарата, включающего активное начало и наполнитель, где в качестве активно-действующего вещества используют ивермектин и альбендазол, в качестве наполнителя используют цеолит при следующем соотношении компонентов, мас. %:

альбендазол	0,3-4,0
-------------	---------

ивермектин	0,01-2,0
цеолит	остальное.

Сущность изобретения заключается в получении комбинированного противопаразитарного ветеринарного препарата смешиванием альбендазола и ивермектина с наполнителем, при этом в качестве наполнителя был использован цеолит.

Методом ускоренного старения при повышенной температуре изучилась стабильность лекарственной композиции, содержащей 1 % ивермектина и 50 % альбендазола и наполнителя - цеолит.

Навески порошков по 1 г в количестве 6 шт расфасованы в круглые картонные коробки с плотно закрывающимися жестяными крышками. Эти пробы помещали в термостат, в котором температура составляла 60 °С. Анализ порошков проводили через 264, 528, 792 и 1056 часов хранения, что для нормальных условий адекватно 6, 12, 18 и 24 месяцам хранения.

Критериями оценки стабильности были: внешний вид, подлинность, процент содержания ивермектина и альбендазола в порошках.

Результаты исследований показали, что независимо от сроков хранения внешний вид порошков не изменялся, препарат сохранил свою первоначальную окраску.

Хроматографическим исследованием ни в одном случае не обнаружены продукты распада действующих веществ - ивермектина и альбендазола.

Величина R_f - 0,5 у альбендазола в начале и в конце хранения осталась практически той же (R_f - 0,51).

У ивермектина R_f в начале срока хранения составляло 0,21, в конце 0,22.

Количественное содержание действующих веществ альбендазола и ивермектина в препарате в процессе хранения не изменялось и составляло в пределах 0,8-5,0 %.

Таким образом, результаты исследований показали, что в процессе хранения (срок наблюдений 1056 часов, что эквивалентно 24 месяцам) действующие вещества в препарате - альбендазол и ивермектин не разрушались.

Способ получения противопаразитарного ветеринарного препарата включает смешивание альбендазола и ивермектина с наполнителем.

Цеолит, используемый в качестве наполнителя, смешивают с альбендазолом и ивермектином. После чего смесь подвергают влажной грануляции при следующем соотношении компонентов, мас. %

альбендазол - 0, 5

ивермектин - 0,01

цеолит - остальное, для получения таблеток препарата противопаразитарного действия гранулы прессуют и подвергают сушке.

При изучении острой токсичности противопаразитарного препарата "Аливек" было поставлено 9 опытов на 54 лабораторных белых мышах. Из них шесть мышей (одна группа) служили контролем.

Препарат испытывали в дозах 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, мг/кг.

"Аливек" в дозах до 500 мг/кг не вызвал существенных изменений в общем состоянии и поведении опытных животных.

При приеме препарата в дозе 600 мг/кг у мышей наблюдалось вялость, снижение двигательной активности. Затем наблюдались токсические явления. Вначале отмечалось учащенное дыхание, а затем спустя 30-35 минут происходило его замедление, дыхание становилось аритмичным, вдохи - глубокими, животные дышали открытым ртом, выдохи были затруднительными и осуществлялись с активным участием брюшных мышц. В дальнейшем отмечалось расстройство движения (шаткая походка), тактильная и болевая чувствительность были несколько понижены. Часть опытных животных лежала, аппетит у всех мышей был пониженным.

На следующий день состояние мышей было удовлетворительным и они ничем не отличались от животных контрольной группы.

Смертельный исход наблюдался при приеме "Аливека" в дозе 700 мг/кг. Симптомы отравления при этом по сравнению с таковыми от предыдущей дозы препарата проявлялись отчетливо. Пало одно животное из шести через 23 часа после приема препарата.

При введении испытуемого препарата в дозе 700 мг/кг отмечались существенные изменения в общем состоянии животных. Вскоре после приема противопаразитарного препарата "Аливек" мыши стали неподвижными, угнетенными. Такое состояние постепенно возрастало и мыши отказались от корма и воды. На второй день погибли две мыши.

При приеме "Аливек", заданный в дозе 800 мг/кг вызвал гибель трех мышей. Одна из них пала через шесть часов, другая - через 13 часов, а третья - через 20 часов после приема препарата. Оставшиеся в живых мыши в течение первых двух суток были адинамичны, на внешние раздражения реагировали слабо, неадекватно силе раздражителя, аппетит отсутствовал. В последующие дни наблюдения опытные мыши ничем не отличались от мышей контрольной группы.

Увеличение дозы "Аливек" до 1100 мг/кг довольно быстро вызвало угнетение опытных животных, адинамию и через 2-18 часов погибли пять мышей.

Параметры острой токсичности "Аливек" на мышах

Группа животных	Количество мышей	Дозы в мг/кг			
		ЛД ₀	ЛД ₂₆	ЛД ₅₀	ЛД ₁₀₀
Подопытная	54	600	750	934,2	1160
Контрольная	6		-	-	

"Аливек" в дозе 1200 мг/кг вызвал сто процентную гибель мышей в этой группе. При этом у смертельно отравленных животных симптомы токсикоза были резко выражены. Наблюдалось резкое ослабление двигательной активности, переходящее в сильное и тактильное раздражение. Дыхание у отравленных мышей вначале было учащенное, а затем происходило замедление его. Наблюдалась шаткая походка, незначительный парез задних конечностей и частая дефекация. Животные погибали, как правило, от остановки дыхания. За весь период наблюдения у мышей контрольной группы визуально не отмечались какие-либо существенные отклонения от физиологической нормы в общем состоянии и поведении.

Среди них падеж не отмечался.

Опыты также были проведены на 12 интактных ягнятах кыргызской тонкорунной породы 5-6 месячного возраста, средней упитанности, обоего пола. Они были разделены на две группы по принципу аналогов.

Первая группа животных служила контролем, а ягнята второй группы животных были опытными.

За три дня до приема испытуемого препарата у всех животных определяли общее состояние, аппетит, реакцию на внешние раздражения, измеряли температуру тела, подсчитывали количество сердечных сокращений и дыхательных движений.

Брали кровь из яремной вены и производили подсчет форменных элементов крови, определяли количество гемоглобина и выводили лейкоцитарную формулу.

Затем животным первой контрольной группы задавали физиологический раствор поваренной соли, а опытные ягнята второй группы получили *per os* однократно насильственным путем изучаемый нами препарат "Аливек" в терапевтической дозе.

Наблюдения за подопытными животными проводились в течение 10 дней с соответствующими исследованиями и при определении фоновых данных. Исследование крови проводилось до дачи препарата, в день дачи, 3-й, 5-й и 10-й дни после дачи, а лейкоцитарную формулу выводили дважды - через 5 и 10 дней после приема "Аливек".

Специально проведенные эксперименты по изучению влияния "Аливек" в терапевтической дозе на морфологический состав крови показал, что изучаемый нами препарат не оказывает существенного отрицательного влияния на морфологический состав крови, так как среднестатистические показатели эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина у опытных овец ничем не отличаются от таких же физиологических показателей контрольных животных.

"Аливек" в лечебной дозе при однократном приеме внутрь не оказывает заметного влияния на содержание эритроцитов в крови опытных животных. Если среднестатистическое количество эритроцитов крови животных опытной группы в контрольный период было равно $9,38 \pm 0,09$ млн., то в день дачи препарата количество эритроцитов составляло $9,13 \pm 0,26$ млн., на 3-й день опыта - $9,15 \pm 0,07$ млн., на 5-й день опыта - $9,38 \pm 0,16$ млн., на 10-й день опыта $9,86 \pm 0,25$ млн. Различия между сравниваемыми средними показателями количества эритроцитов статистически незначительны ($P > 0,5$).

Количество эритроцитов крови животных второй опытной группы также заметно не отличается от такого же показателя крови ягнят первой контрольной группы ($P = 0,023/0,772$).

Установлено, что "Аливек" в лечебной дозе также не оказывает влияния на содержание лейкоцитов в крови опытных животных. Если среднеарифметическое количество лейкоцитов крови животных опытной группы в контрольный период было равно $8,76 \pm 0,28$ тыс., то в день дачи

препарата количество лейкоцитов составляло $8,86 \pm 0,08$ тыс., на 3-й день опыта - $8,66 \pm 0,12$ млн., на 5-й день опыта - $9,15 \pm 0,18$ тыс., на 10-й день опыта $8,76 \pm 0,05$ тыс. Различия между сравниваемыми средними арифметическими показателями количества лейкоцитов статистически незначимы ($P > 0,5$).

Количество лейкоцитов крови животных второй опытной группы также заметно не отличаются от такого же показателя крови ягнят первой контрольной группы ($P = 0,027/1,00$).

Также выяснилось, что "Аливек" в лечебной дозе при однократном приеме внутрь не оказывает заметного влияния и на количество гемоглобина крови опытных животных. Если среднее количество гемоглобина крови животных опытной группы в контрольный период было равно $10,55 \pm 0,23$ г%, то в день дачи препарата количество гемоглобина составляло $10,78 \pm 0,16$ г%, на 3-й день опыта - $10,41 \pm 0,25$ г%, на 5-й день опыта - $10,63 \pm 0,21$ г%, на 10-й день опыта $10,60 \pm 0,05$ г%. Различия между сравниваемыми средними показателями количества гемоглобина статистически несущественны ($P > 0,5$).

Количество гемоглобина крови животных второй опытной группы также статистически достоверно не отличается от такого же показателя крови ягнят первой контрольной группы ($P = 0,504/0,923$).

На основании проведенных опытов по изучению влияния "Аливека" на содержание эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина в крови и полученных данных можно заключить, что изучаемый нами препарат в терапевтической дозе не оказывает существенного влияния на перечисленные учитываемые физиологические показатели опытных животных. Наблюдающиеся некоторые изменения как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения статистически незначительны ($P > 0,05$).

Изучение влияния "Аливека" на лейкоцитарную формулу показало, что испытуемый препарат в указанной выше дозе также не оказывает отрицательного влияния и на качественный состав лейкоцитов ($P > 0,05$).

Влияние "Аливека" на морфологические показатели крови

Показатели	Опытная группа М±м				Р
	До приема препарата "Аливек"	3 день	5 день	10 день	
Эритроциты, млн.	$9,58 \pm 0,12$	$9,15 \pm 0,12$	$8,93 \pm 0,63$	$9,86 \pm 0,25$	0,5
Лейкоциты, тыс.	$8,24 \pm 0,23$	$8,66 \pm 0,12$	$8,71 \pm 0,76$	$8,76 \pm 0,19$	0,5
Гемоглобин, г/л	$123,1 \pm 1,3$	$124,5 \pm 1,2$	$121,5 \pm 1,4$	$125,2 \pm 1,6$	0,5
Базофилы, %	$0,72 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,12$	$0,64 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,06$	0,5
Эозинофилы, %	$4,9 \pm 0,16$	$4,45 \pm 0,18$	$4,61 \pm 0,11$	$4,55 \pm 0,22$	0,5
Нейтрофилы:					
Юные, %	$0,51 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,12$	$0,49 \pm 0,07$	$0,51 \pm 0,04$	0,5
Палочкоядерные, %	$1,43 \pm 0,12$	$1,64 \pm 0,16$	$1,45 \pm 0,22$	$1,51 \pm 0,24$	0,5
Сегментоядерные, %	$31,9 \pm 0,31$	$33,7 \pm 0,23$	$31,8 \pm 0,27$	$32,2 \pm 0,33$	0,5
Лимфоциты	$56,5 \pm 0,64$	$55,5 \pm 0,42$	$57,5 \pm 0,47$	$56,9 \pm 0,52$	0,5
Моноциты, %	$3,22 \pm 0,11$	$3,25 \pm 0,14$	$3,43 \pm 0,21$	$3,27 \pm 0,37$	0,5

Анализируя полученные данные в этих сериях опытов, можно сделать выводы, что "Аливек" в терапевтической дозе не оказывает заметного отрицательного влияния на качественный состав лейкоцитов. Некоторые колебания, наблюдавшиеся в учитываемых физиологических показателях, статистически незначительны ($P > 0,05$).

Формула изобретения

Противопаразитарный препарат, включающий активное начало и наполнитель, отличающийся тем, что в качестве активно-действующего вещества используют ивермектин и альбендазол, в качестве наполнителя используют цеолит при следующем соотношении компонентов, мас. %:

альбендазол	0,3-4,0
ивермектин	0,01-2,0
цеолит	остальное.

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03