

(19) **KG** (11) **536** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ (51)⁷ **A61K 33/34**
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 20020008.1

(22) 28.02.2002

(46) 30.11.2002, Бюл. №11

(71)(73) Институт химии и химической технологии НАН КР, Кыргызский государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарии (KG)

(72) Дюшеналиева Ч.К., Сулайманкулов К.С., Шыйтиева Н., Токтомаев Т.А., Касымбеков Б.К., Арзыбаев М., Кожокматова С.С., Жумаканов К., Абаев М.С. (KG)

(56) Предварительный патент KG №262, кл. A61K 33/34, 1998

(54) Способ лечения и профилактики мониезиезо-трихостронгилезной инвазии сельскохозяйственных животных

(57) Изобретение относится к области ветеринарии, конкретно к гельминтологии и может быть использовано для лечения и профилактики нематодозной и цестодозной инвазии сельскохозяйственных животных. Задача изобретения – разработка нового способа лечения с высокой антигельминтной активностью и низкой токсичностью. Сущность способа заключается в пероральном введении животным после 18-часового голодания диакводи-бензимидазолсульфата меди (II) в виде 2-3.5% водной суспензии или в смеси с комби-кормами в соотношении 1:50 путем однократной дачи овцам в количестве 50-100 мг на 1 кг живой массы, а крупному рогатому скоту – 200 мг/кг. 1 пр.

Изобретение относится к области ветеринарии, в частности, к гельминтологии и может быть использовано для лечения и профилактики нематодозной и цестодозной инвазии сельскохозяйственных животных.

Известен способ индивидуальной дегельминтизации овец при трихостронгилезах и цестодозах, в том числе мониезиезе овец, пероральным введением 1%-ного водного раствора сернокислой меди в дозе от 15 до 100 мл в зависимости от возраста после 12-15 часов голодания животных (Мозгов И.Е. Фармакология. – М.: "Колос", 1969. – С. 321).

Известен способ лечения и профилактики смешанных мониезиезо-трихостронгилезных инвазий овец, заключающийся в том, что после 12-15-часового голодания животным дают антигельминтный препарат полимедол в смеси с ячменной дертью в соотношении 1:10 путем однократной дачи ягнятам возраста до 1 года в количестве 100 мг на 1 кг живой массы, молодняку – 150 мг/кг и взрослым овцам – 200 мг/кг. Препарат в виде раствора быстро рассасывается в рубце и не полностью убивает гельминтов, находящихся в кишечнике животного, в результате лечебно-профилактическая эффективность его не превышает 78% (Предварительный патент KG №262, кл. A61K 33/34, 1998).

Недостатками способа являются применимость только для овец, а также сложность синтеза антигельминтного препарата полимедола.

Задачей изобретения является разработка нового способа лечения сельскохозяйственных животных с высокой антигельминтной активностью и низкой токсичностью.

Сущность способа заключается в пероральном введении животным после 18-часового голодания диакводибензимидазолсульфата меди (II) в виде 2-3.5% водной суспензии или в смеси с комбикормами в соотношении 1:50 путем однократной дачи овцам в количестве 50-100 мг/кг живой массы, а крупному рогатому скоту – 200 мг/кг.

Диакводибензимидазолсульфат меди (II) получают путем взаимодействия пентагидрата сульфата меди и бензимидазола в водной среде.

Пример получения диакводибензимидазолсульфата меди (II). В 100 мл воды растворяют 2.5 г (0.1 М) пентагидрата сульфата меди и 2.36 г (0.2 М) бензимидазола. После фильтрования раствор помещают в термостат и оставляют для изотермического испарения при температуре 35°C. Через сутки выделяется соединение фиолетово-голубого цвета. Мелкокристаллический порошок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат на воздухе. Выход продукта 3.88 г, что составляет 80.3%.

Диакводибензимидазолсульфат меди (II) растворяется в воде, спирте, ацетоне, не растворяется в бензоле. Удельный вес – 1.67 г/см³, молекулярный вес – 431.5, температура плавления 270°C, раствор имеет pH 4.7. Соединение фиолетово-голубого цвета, без запаха, имеет горьковатый вкус. Эмпирическая формула: $\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Индивидуальность соединения идентифицирована методами физико-химического анализа.

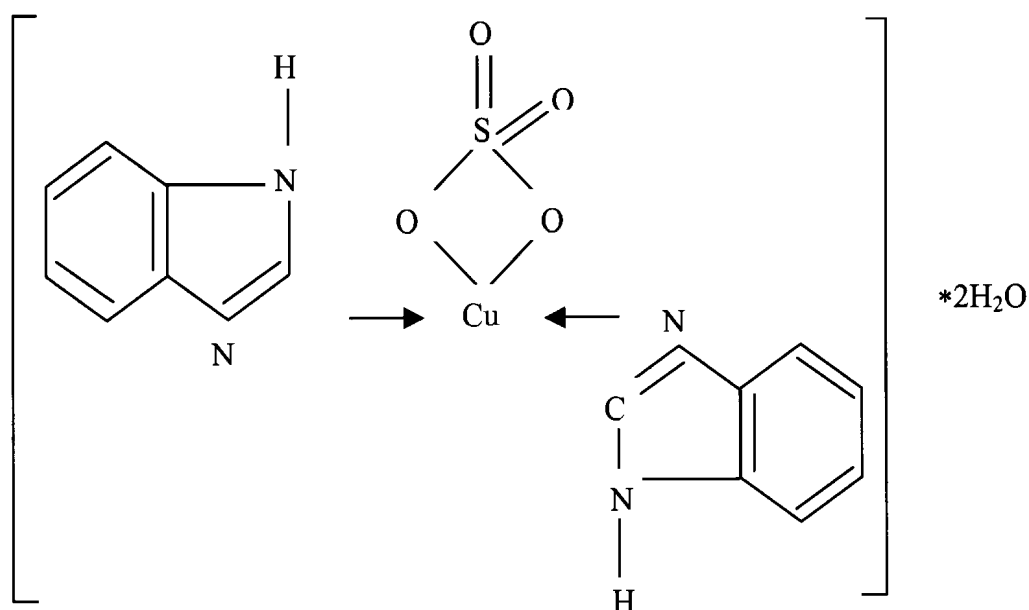
С целью определения способа координации бензимидазола в комплексном соединении Cu(II) проведен сравнительный анализ колебательных спектров (ИК) бензимидазола, исходной неорганической соли и полученного комплекса. Исчезновение полос поглощения в области 1700-1800 см⁻¹, характерных для валентных колебаний сопряженных связей C=C и C=N, указывает на снятие делокализации электронной плотности внутри имидазольного кольца при переходе от некоординированного лиганда к комплексному соединению. Высокочастотный сдвиг на 20-25 см⁻¹ и усиление интенсивности полос, отвечающих валентным колебаниям азольного кольца (1420 см⁻¹ и 1580 см⁻¹) дают основание утверждать, что координация атома меди с бензимидазолом происходит через пиридиновый атом азота лиганда.

Изучены электронные спектры поглощения водных и спиртовых растворов бензимидазола и комплексного соединения $\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Полосы поглощения при 34500 см⁻¹ и 37000 см⁻¹ претерпевают сдвиг на 830-900 см⁻¹ с одновременным изменением интенсивности полос. Этот сдвиг обусловлен координацией бензимидазола через третичный атом азота.

По результатам рентгенофазового анализа исследуемый образец характеризуется определенным набором межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, что указывает на индивидуальность и кристаллический характер соединения.

Термогравиметрический анализ показал, что соединение характеризуется эндо- и экзотермическими эффектами при температурах 90°C, 210-290°C, 460°C и 610-670°C, указывающими на разложение комплекса до конечного продукта – оксида меди.

Структурная формула соединения следующая:



Диакводибензимидазолсульфат меди (II) является биологически активным веществом. Препарат испытан на предмет острой токсичности. Острую токсичность диакводибензимидазолсульфата меди (II) изучали на 36 белых мышах обоего пола с живой массой 18-22 г. Препарат вводили мышам перорально в дозах 600, 850, 1000, 1150, 1300 и 1450 мг на 1 кг живой массы в виде водной суспензии.

Наблюдения за подопытными животными вели в течение 10 дней. При этом учитывали общее состояние, характер и степень препаративного токсикоза и время гибели животных. Трупы павших мышей подвергались патологоанатомическому вскрытию для установления причины смерти.

Смерть животных, получавших большие дозы (1150, 1300 и 1450 мг/кг) наступала через 4-5 часов после дачи препарата в состоянии клоникотонических судорог. Остальные животные, получившие меньшие дозы препарата, гибли в течение последующих 2-3 дней. У них наблюдалась сильная диарея, анорексия и значительная потеря в живой массе. Анализ клинических и патологоанатомических изменений показал, что смерть белых мышей, отравившихся летальными дозами диакводибензимидазолсульфата меди (II) наступила от общего токсикоза организма, приведшего в конечном счете к остановке сердца.

Статистическая обработка данных опыта показывает, что минимальная токсическая доза препарата для белых мышей (LD_{16}) составляет 900 мг/кг, среднесмертельная (LD_{50}) – 1095 мг/кг, а максимальная (LD_{84}) – 1385 мг/кг живой массы животных. По современной классификации токсичности химических соединений (Медведь Л.И., Каган Ю.С., Спицу Е.И. Пестициды и проблемы здравоохранения. // Журнал хим. общества им. Д.И. Менделеева, 1968. – 13. – №3. С. 263-271), диакводибензимидазолсульфат меди (II) относится к классу малотоксичных веществ.

Для определения антигельминтной эффективности диакво-дибензимидазолсульфата меди (II) проведены опыты на 30 овцах местной породы, разного возраста и разной масти, и 10 голов молодняка крупного рогатого скота 1-2 лет. Подопытные животные были распределены на 8 групп. Животным в зависимости от вида и возраста был дан диакводибензимидазолсульфат меди (II) в дозе 50, 100 и 200 мг/кг живого веса в виде 2-3.5% водной суспензии или в смеси с комбикормами в соотношении 1:50. При испытании антигельминтной активности было использовано Международное руководство по оценке эффективности антигельминтиков у жвачных животных (крупный рогатый скот и овцы), разработанный Всемирной ассоциацией «За прогресс ветеринарной паразитологии» (ВАПВП, Будапешт, 1995). Эффективность препарата оценивали по выделению фрагмен-

тов цестод с калом через 24, 48 и 96 часов, а также путем гелминтопроктологических исследований после убоя по одному животному из каждой группы после дегельминтизации.

Экстенсэффективность (ЭЭ) и интенсэффективность (ИЭ) испытуемого препарата оценивали по методике Шульца Р.С. (Шульц Р.С. «Методы учета и показатели эффективности антигельминтных препаратов» // «Мед. паразитология и паразитарные болезни», 1933. – №2. – С. 31-33).

Однократное введение препарата овцам в дозах 50-100 мг на 1 кг живого веса и крупному рогатому скоту в дозе 200 мг/кг показало ЭЭ-100% и ИЭ-100%. Эти дозы животными переносятся удовлетворительно и не вызывают каких-либо отклонений от общего состояния физиологической нормы животного.

Испытание способа лечения и профилактики проводились на экспериментальной базе КырГосНИКИВ и в частном секторе.

Преимуществом изобретения является то, что способ позволяет лечить и проводить профилактику не только овец, но и крупного рогатого скота при несложном способе получения антигельминтного препарата диакводибензимидазолсульфата меди (II). Интенсэффективность при трихостронгилезе известным методом составляет 98.45% (Предварительный патент KG №262, кл. A61K 33/34, 1998), а изобретенным ИЭ- 100%.

Формула изобретения

Способ лечения и профилактики мониезиозо-трихостронгилезной инвазии сельскохозяйственных животных, включающий введение животным антигельминтного препарата после предварительного голодания, отличающийся тем, что животным вводят диакводибензимидазолсульфат меди II в виде 2-3.5 % водной суспензии или в смеси с комбикормами в соотношении 1:50 путем однократной дачи овцам после 18-часового голодания в количестве 50-100 мг/кг живой массы, а крупному рогатому скоту – 200 мг/кг.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Бакеева С.К.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03