



(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012100120/15, 10.01.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 10.01.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.01.2012

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2013 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 10.11.2013 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 0002329798 C1, 27.07.2008. RU 2413513 C1, 10.03.2011. EA 0000006430 B1, 29.12.2005. WO 1994024862 A1, 10.11.1994. RU 0002368377 C1, 27.09.2009.

Адрес для переписки:

420074, г.Казань, Сибирский тракт, 35,
 ФГБОУ ВПО "Казанская государственная
 академия ветеринарной медицины им. Н.Э.
 Баумана"

(72) Автор(ы):

Хамзина Елена Васильевна (RU),
 Лутфуллин Минсагит Хайруллович (RU),
 Зарипова Аида Мунировна (RU),
 Скрипачев Станислав Евгеньевич (RU),
 Лутфуллина Наиля Ахметовна (RU),
 Бахтиярова Юлия Валерьевна (RU),
 Галкина Ирина Васильевна (RU),
 Юсупова Луиза Магдануровна (RU),
 Галкин Владимир Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 профессионального образования "Казанская
 государственная академия ветеринарной
 медицины им. Н.Э. Баумана" (RU)

(54) АКАРИЦИДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ СОЛИ
 ЧЕТВЕРТИЧНОГО ФОСФОНИЯ, ЗАМЕЩЕННОГО ДИНИТРОБЕНЗОФУРАКСАНА И
 КСИМЕДОНГИДРОХЛОРИДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии и может быть использовано в ветеринарии при лечении паразитарных болезней кожи животных, вызванных чесоточными клещами. Средство для лечения от чесоточных клещей в ветеринарии включает четвертичную соль фосфония, замещенный

динитробензофураксан, ксимедонгидрохлорид и диметилсульфоксид при их весовом соотношении 0.1:1:10:100. Для лечения используется 1% эмульсия данного средства в диметилсульфоксиде. Средство нетоксично и обладает высокой акарицидной эффективностью при двукратном применении с интервалом в 7-10 дней. 4 табл., 7 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012100120/15, 10.01.2012**

(24) Effective date for property rights:
10.01.2012

Priority:

(22) Date of filing: **10.01.2012**

(43) Application published: **20.07.2013 Bull. 20**

(45) Date of publication: **10.11.2013 Bull. 31**

Mail address:

**420074, g.Kazan', Sibirskij trakt, 35, FGBOU VPO
"Kazanskaja gosudarstvennaja akademija
veterinarnoj meditsiny im. N.Eh. Baumana"**

(72) Inventor(s):

**Khamzina Elena Vasil'evna (RU),
Lutfullin Minsagit Khajrullovič (RU),
Zaripova Aida Munirovna (RU),
Skrupachev Stanislav Evgen'evič (RU),
Lutfullina Nailja Akhmetovna (RU),
Bakhtijarova Julija Valer'evna (RU),
Galkina Irina Vasil'evna (RU),
Jusupova Luiza Magdanurovna (RU),
Galkin Vladimir Ivanovič (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Kazanskaja
gosudarstvennaja akademija veterinarnoj
meditsiny im. N.Eh. Baumana" (RU)**

(54) ACARICIDAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF QUATERNARY PHOSPHONIUM SALTS, SUBSTITUTED DINITROBENZOFURAXAN AND XYMEDON HYDROCHLORIDE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to veterinary science, and may be used in veterinary science in treating parasitic skin diseases in animals caused by itch mites. An agent for itch mite treatment in veterinary science contains a quaternary phosphonium salt, substituted dinitrobenzofuraxan,

xymedon hydrochloride and dimethylsulphoxide in weight ratio 0.1:1:10:100. The treatment uses 1% emulsion of the given agent in dimethylsulphoxide.

EFFECT: agent is non-toxic and possesses the high acaricidal efficacy after two administrations every 7-10 days.

4 tbl, 7 ex

Изобретение относится к области сельского хозяйства, в частности к ветеринарии, и может быть использовано при лечении паразитарных болезней кожи животных, вызванных чесоточными клещами (чесотка) у животных.

5 Под названием «чесоточные клещи» обычно объединяются клещи - паразиты человека, домашних и диких животных, паразитирующие внутри или на коже их и вызывающие длительное заболевание - чесотку. Чесоточные клещи относятся к типу членистоногих, к классу паукообразных и к отряду клещей.

10 Саркоптоидозы в большинстве случаев протекают в хронической форме, что является причиной отсутствия лечения и профилактических мероприятий. Однако данные инвазии наносят значительный экономический ущерб, который складывается из снижения продуктивности животных, ухудшения качества шкуры, затрат на проведение лечебно - профилактических мероприятий и т.д., как показано в работе [Токарев, А.Н. Изучение активности «Инсектоакарицида - Д» / А.Н. Токарев // Мат. науч. - практич. конф. «Вклад молодых ученых в отраслевую науку с учетом современных тенденций развития АПК». - М., 2008. - С.265-266.].

15 Спектр клинических признаков при болезнях, вызываемых паразитическими клещами, широк: от зуда и локальных поражений кожи до интоксикации и угнетения центральной нервной системы.

20 В разные годы для терапии животных, больных саркоптоидозами, применялись химические вещества из группы фенолов, серы, гексахлорана [Абуладзе К.И. Практикум по диагностике инвазионных болезней сельскохозяйственных животных. М.: «Колос», 1984, 252 с.]. Первые из них обладают слабым акарицидным действием, а последние являются высокотоксичными веществами для животных [Акбаев М.Ш. и др. Паразитология и инвазионные болезни животных. М.: «Колос С», 2002, 743 с.]. В последние годы для борьбы с саркоптоидозами применяют фосфорорганические препараты, пиретроиды и макроциклические лактоны, которые уничтожают клещей, паразитирующих на животных, сравнительно быстро разрушаются во внешней среде, что снижает их опасность для животных [Ахмадеев, Р.Н. Акарицидная и лечебная эффективность сульфоксидов и сульфона при псороптозе кроликов / Р.Н. Ахмадеев // Мат. Республ. научно - технич. конференции. - Казань. - 1978. - С.20-21.].

35 Однако в большинстве случаев паразитические насекомые и клещи достаточно быстро приобретают устойчивость к используемым препаратам, что вызывает необходимость разрабатывать и испытывать новые инсектоакарицидные средства для борьбы с эктопаразитами животных [Акбаев М.Ш. и др. Паразитология и инвазионные болезни животных. М.: «Колос С», 2002, 743 с.].

40 Одним из путей решения проблемы является создание противочесоточных средств, оказывающих многоплановое воздействие: овоцидное, обезболивающее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, и ранозаживляющее.

45 Задачей данного изобретения является разработка акарицидного состава для лечения паразитарных болезней кожи животных и птиц, вызванных чесоточными клещами (чесотка).

50 Сущность изобретения заключается в том, что используют фармацевтический состав в виде спрея состоящий из четвертичной соли фосфония (1), замещенного динитробензофуроксана (2), ксимедонгидрохлорида (3) и диметилсульфоксида, в качестве растворителя («Дегельм КД»).

на фильтровальную бумагу, смоченную дистиллированной водой. Данные исследований сведены в табл.1.

Таблица 1

Препарат	Концентрация состава, %	Число клещей в опыте	Акарицидная эффективность состава					
			Состояние клещей через 30 минут		Состояние клещей через 24 часа		Состояние клещей через 72 часа	
			Живые	Мертвые	Живые	Мертвые	Живые	Мертвые
«Дегельм КД»	0,025	20	20	-	2	18	-	20
	0,05	20	18	2	1	19	-	20
	0,1	20	17	3	1	19	-	20
	0,4	20	9	11	-	20	-	20
	0,8	20	3	17	-	20	-	20
	1,0	20	-	20	-	20	-	20
Вода	Контроль	20	20	-	20	-	20	-

Из таблицы 1 видно, что через 30 минут после нанесения композиции «Дегельм КД» в 1% концентрациях мертвыми оказались 20 клещей, в 0,8% и 0,4% концентрациях - 17 и 11 соответственно. Дальнейшее понижение концентрации оказали менее губительное действие на клещей. При нанесении 0,1 и 0,05% концентрации погибли 3 и 2 клеща соответственно. «Дегельм КД» в 0,025% концентрации не оказал акарицидного действия.

При исследовании проб через 24 часа установили, что нанесение композиции «Дегельм КД» в 0,4-1% концентрациях оказал 100% акарицидное действие. При использовании композиции в 0,1-0,05% концентрациях 19 клещей из 20 оказались мертвыми, а в 0,025% - 18 клещей.

Через 72 часа после нанесения композиции в 0,025-1% концентрациях «Дегельм КД» проявил 100% акарицидное действие.

В контроле при нанесении на клещей воду в течение 24 часов все клещи оставались живыми.

Таким образом, действие композиции «Дегельм КД» усиливается с увеличением концентрации в течение первых 24 часов. Через 72 часа все испытуемые концентрации от 0,025 до 1% оказались эффективными.

Пример 3. Изучение эффективности акарицидного состава при нотоэдрозе крыс.

Испытание лечебной эффективности акарицидного состава проводили на 25 крысах, зараженных нотоэдрозом и разделенных на 5 групп. Крысам 1 группы применяли новую композицию «Дегельм КД», животным 2 группы применяли четвертичную соль фосфония (1) и замещенный динитробензофуроксан (2), 40 растворенный в диметилсульфоксиде, 3 группе - четвертичную соль фосфония (1) и замещенный динитробензофуроксан (2), растворенные в масле, на 4 группе испытывали только растворитель - димексид, а 5 группа была контрольной и лечение крыс больных нотоэдрозом не проводили. Все препараты применяли наружно на пораженное место двукратно с интервалом 6 дней. Результаты исследований 45 представлены в табл.2.

Таблица 2

№ гр.	ИИ до начала лечения		Эффективность препаратов при нотоэдрозе крыс								
	Клещи	Яйца	Интенсивность инвазии (ИИ) по дням								
			7		10		15		20		
			Клещи	Яйца	Клещи	Яйца	Клещи	Яйца	Клещи	Яйца	
1.	+++	+++	+	+	-	-	-	-	-	-	-

2.	+++	+++	+	+	-	+	-	-	-	-
3.	+++	+++	+	+	+	+	-	-	-	-
4.	+++	+++	+	+	-	+	-	+	+	+
5.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

5 Из табл.№2 видно, что в первой группе животных препарат «Дегельм КД», дает положительный результат уже на 10 сутки после начала курса лечения. Он действует губительно как на яйца возбудителя, так и на клещей. Следует отметить, что при использовании нового препарата «Дегельм КД» также отмечается заживление поврежденных участков уха и спинки носа крыс уже на 10-15 день исследования.

10 Во второй группе животных полный положительный результат достигается только на 15-й день лечения. К этому периоду после обработки погибли как яйца, так и имаго клещей. Аналогичный результат был получен у крыс третьей группы.

15 При лечении животных четвертой группы в соскобах были установлены яйца и имаго в течение всего срока исследования.

На протяжении всего опытного периода в 5 группе крыс при акарологических исследованиях соскобов кожи с ушей мы находили в поле зрения микроскопа, как яйца клещей, так и их взрослые особи, причем на 10-й день имаго стало несколько меньше, а уже к 15-му дню их количество снова возросло.

20 В течение опыта в соскобах контрольной группы находили яйца и клещей *N.otoedres* на разных стадиях развития.

Таким образом, для лечения крыс, зараженных нотоэдрозом, наиболее эффективным оказался предлагаемый нами препарат «Дегельм КД».

25 Пример 4. Изучение эффективности акарицидного состава при псороптозе кроликов.

30 Опыты проводили на больных псороптозом кроликах (возбудитель *Psoroptes cuniculi*) со средней и сильной степенью поражения. Животных разделили на 6 групп (по 3 животных в каждой). Кроликов 1 группы лечили составом «Дегельм КД», к животным 2 группы применяли состав из соли фосфония (1) и фуроксана (2) в растворителе - диметилсульфоксиде, на кроликах 3 группы изучали действие предыдущего состава ингредиентов (1 и 2) растворенных в подсолнечном нерафинированном масле, на животных 4 группы изучено действие только ксимедонгидрохлорида (3) в диметилсульфоксиде. На 5 группе кроликов изучалось влияние чистого растворителя - диметилсульфоксида, а 6 группа была контрольной, в которой лечение не проводили. Животных обрабатывали двукратно суспензиями препаратов с интервалом 7 дней.

40 Учет результатов опытов проводили путем осмотра ушной раковины с последующим исследованием соскобов, взятых из внутренней поверхности ушных раковин, на наличие живых клещей. Учет проводили через 1, 3, 5 и 7 дней после первой обработки и через 7, 14 и 30 дней после вторичного нанесения препаратов. Результаты исследований приведены в табл.3.

Таблица 3

Эффективность препаратов при псороптозе кроликов												
№ гр.	ИИ до начала лечения		Интенсивность инвазии по дням									
	Клещи в разн. стадиях развития	Яйца	7		10		15		20		30	
			Клещи	Яйца	Клещи	Яйца	Клещи	Яйца	Клещи	Яйца	Клещи	Яйца
1.	+++	+++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
2.	+++	+++	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-

3.	+++	+++	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
4.	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5.	+++	+++	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
6.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

5

Из таблицы видно, что до лечения в соскобах кожи больных кроликов обнаружили как клещей *Psoroptes cuniculi*, так и яйца.

10

После проведенного лечения у животных 1 группы в соскобах кожи яйца клещей обнаруживаются на 7 день исследований. При взятии соскоба у животных 2 группы клещей находили на 10 день исследований, в последующие дни яйца и клещи в соскобах отсутствовали.

15

У кроликов 3 группы на 7 день в соскобах кожи находили яйца клещей, а на 10 день кроме того и клещей *Psoroptes cuniculi*. В последующие дни в соскобах яиц и клещей не обнаружили. У животных 4 группы в соскобах находили яйца и клещей во все сроки исследований.

20

У кроликов, которым для лечения применяли диметилсульфоксид (5 группа) на 7 день в соскобах не обнаружили живых клещей. В последующие дни в материале находили яйца и клещей в разных стадиях развития. Кролики контрольной группы были заражены псороптозом во все сроки исследования.

Кроме того, установили, что заживление ран на месте локализации клещей у животных 1 группы происходило быстрее (к 15 дню), чем в других группах.

25

Пример 5. Изучение эффективности акарицидного состава при отодектозе кошек.

30

Лечению акарицидной композицией «Дегельм КД» подвергли больных отодектозом кошек, вызванным возбудителем *Otodectes cynotis*, паразитирующим на внутренней поверхности кожи ушной раковины и в наружном слуховом проходе. Перед применением акарицидную композицию подогрели до 30-35°C и тщательно взбалтывали. Обработку проводили путем аэрозольного распыления в ушные раковины и наружный слуховой проход, где локализуются возбудители болезни. Животным 1 группы наносили 1%-ю эмульсию в диметилсульфоксиде «Дегельм КД» в дозе 0,5 мл в каждую ушную раковину в виде спрея. Кратность обработки 2 раза, с интервалом в 6 дней. В качестве эталона для сравнения использовали продажный лекарственный препарат «Ивермек спрей» (животные 2 группы). Животные 3 группы лечению не подвергались. Учет результатов опытов проводили путем осмотра поверхности ушной раковины и слухового прохода и исследованием соскобов на наличие живых клещей.

40

Таблица 4								
Эффективность препаратов при отодектозе кошек								
№ гр.	ИИ до начала лечения		Интенсивность инвазии по дням (ИИ)					
	Клещи в разн. стадиях развития	Яйца	7		15		30	
			Яйца	Клещи	Яйца	Клещи	Яйца	Клещи
1.	+++	+++	-	-	-	-	-	-
2.	+++	+++	+	-	-	-	-	-
3.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

45

Из таблицы видно, что до лечения в соскобах кожи больных животных обнаружили как клещей *Otodectes cynotis*, так и яйца.

50

После проведенного лечения у животных 1 группы на 7 день исследований в соскобах яйца клещей не обнаружили. У кошек 2 группы в этот период обнаружили только яйца клещей. В последующие дни в соскобах от животных 1 и 2 групп яиц и клещей не находили. Животные контрольной группы были заражены отодектозом во

все сроки исследования.

Пример 6. Изучение эффективности акарицидного состава при демодекозе собак.

В опыте использовали 10 собак в возрасте от 7 мес. до 3 лет, больных чашуйчатой формой демодекоза и разделенные на 2 группы (опытная и контрольная).

5 Лечению (1% эмульсия) акарицидной композицией «Дегельм КД» подвергли собак опытной группы больных демодекозом, вызванным возбудителем *Demodex canis*. У
больных собак на коже головы (область надбровных дуг, губ) обнаруживали очаги поражения в виде отдельных круглых пятен, покрытых отрубевидными чешуйками
10 ороговевшего эпидермиса. Кожа на пораженных участках с красновато-синеватым оттенком. При микроскопическом исследовании глубоких соскобов обнаружены клещи *Demodex canis*.

Акарицидную композицию наносили на предварительно очищенную от
15 загрязнений и корочек кожу собак. «Дегельм КД» применяли путем опрыскивания пораженных участков кожи 1%-ной эмульсией двукратно с интервалом 7-10 дней.

Через неделю после лечения кожа приобрела светло-серый цвет. Новых очагов не
наблюдалось. При исследовании соскоба в этот период находили клещей *Demodex canis*. Через 15 дней после лечения клещи в соскобе не обнаружены. Произошло
20 выздоровление. У собак контрольной группы в соскобах находили клещей и заболевание прогрессировало.

Пример 7. Определение острой токсичности заявленной фармацевтической композиции «Дегельм КД».

25 Уровень острой токсичности заявляемой композиции определяли по стандартным методикам в условиях вивария кафедры паразитологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины. Установлено, что при внутрижелудочном введении композиции мышам ЛД₅₀ равняется 9750 мг/кг. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 акарицидная композиция относится к веществам 4 класса токсичности - нетоксичная
30 [Измеров Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров // Медицина, м. - 1977. - С.196-197.].

Таким образом, фармацевтическая композиция, включающая в себя четвертичную
35 соль фосфония (1), замещенный динитробензофуроксан (2), ксимедонгидрохлорид (3) и в качестве растворителя диметилсульфоксид обладает 100% акарицидным действием и не обладает токсичностью.

Формула изобретения

40 Средство для лечения от чесоточных клещей в ветеринарии, включающее четвертичную соль фосфония, замещенный динитробензофуроксан, ксимедонгидрохлорид и диметилсульфоксид при их весовом соотношении 0,1:1:10:100, для лечения используется 1% эмульсия данного средства в диметилсульфоксиде.

45

50