

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2473334

АНТИЭЙМЕРИОЗНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ СОЛИ ЧЕТВЕРТИЧНОГО ФОСФОНИА И ЗАМЕЩЕННОГО ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное автономное образовательное Учреждение высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский) Федеральный Университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский государственный медицинский университет Федерального Агентства по здравоохранению и социальному развитию" (ГОУВПО Казанский ГМУ Росздрава) (RU), Галкина Ирина Васильевна (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2010145968

Приоритет изобретения **10 ноября 2010 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **27 января 2013 г.**

Срок действия патента истекает **10 ноября 2030 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



Автор(ы): *Галкина Ирина Васильевна (RU), Егорова Светлана Николаевна (RU), Юсупова Луиза Магдануровна (RU), Тудрий Елена Вадимовна (RU), Бахтиярова Юлия Валерьевна (RU), Воробьева Наталья Владимировна (RU), Лутфуллина Найля Ахметовна (RU), Идрисов Айрат Минсагитович (RU), Гиззатулин Рамис Разяпович (RU), Кирилова Каусария Сальмановна (RU), Шабалина Елена Васильевна (RU), Галкин Владимир Иванович (RU), Залялов Ильдар Надырович (RU), Лутфуллин Минсагит Хайруллович (RU)*



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 473 334** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/04 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2010145968/15, 10.11.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.11.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.11.2010

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2012 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 27.01.2013 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2154470 C2, 20.08.2000. RU 2234932 C2,
27.08.2004. JP 58128317 A, 30.07.1983.

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАО
Учреждение высшего профессионального
образования "Казанский (Приволжский)
Федеральный Университет" (ФГАОУ ВПО
КФУ)

(72) Автор(ы):

Галкина Ирина Васильевна (RU),
Егорова Светлана Николаевна (RU),
Юсупова Луиза Магдануровна (RU),
Тудрий Елена Вадимовна (RU),
Бахтиярова Юлия Валерьевна (RU),
Воробьева Наталья Владимировна (RU),
Лутфуллина Найля Ахметовна (RU),
Идрисов Айрат Минсагитович (RU),
Гиззатулин Рамис Разяпович (RU),
Кирилова Каусария Сальмановна (RU),
Шабалина Елена Васильевна (RU),
Галкин Владимир Иванович (RU),
Заялов Ильдар Надырович (RU),
Лутфуллин Минсагит Хайруллович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное Учреждение высшего
профессионального образования
"Казанский (Приволжский) Федеральный
Университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU),
Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Казанский государственный
медицинский университет Федерального
Агентства по здравоохранению и
социальному развитию" (ГОУВПО
Казанский ГМУ Росздрава) (RU),
Галкина Ирина Васильевна (RU)

**(54) АНТИЭЙМЕРИОЗНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ СОЛИ
ЧЕТВЕРТИЧНОГО ФОСФОНИЯ И ЗАМЕЩЕННОГО ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА**

(57) Формула изобретения

Антиэймериозная фармацевтическая композиция, содержащая н-тетрадецилтри-н-бутилфосфоний хлорид и 5,7-бис-(м-нитроанилино)-4,6-динитробензофуороксан в качестве активных компонентов при их весовом соотношении 1:10 и глюкозу как вспомогательное вещество.



(51) МПК
A61K 31/04 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010145968/15, 10.11.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 10.11.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.11.2010

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2012 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 27.01.2013 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: RU 2154470 C2, 20.08.2000. RU 2234932 C2,
 27.08.2004. JP 58128317 A, 30.07.1983.

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАО
 Учреждение высшего профессионального
 образования "Казанский (Приволжский)
 Федеральный Университет" (ФГАОУ ВПО
 КФУ)

(72) Автор(ы):

Галкина Ирина Васильевна (RU),
 Егорова Светлана Николаевна (RU),
 Юсупова Луиза Магдануровна (RU),
 Тудрий Елена Вадимовна (RU),
 Бахтиярова Юлия Валерьевна (RU),
 Воробьева Наталья Владимировна (RU),
 Лутфуллина Найля Ахметовна (RU),
 Идрисов Айрат Минсагитович (RU),
 Гиззатулин Рамис Разяпович (RU),
 Кирилова Каусария Сальмановна (RU),
 Шабалина Елена Васильевна (RU),
 Галкин Владимир Иванович (RU),
 Залялов Ильдар Надырович (RU),
 Лутфуллин Минсагит Хайруллович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
 образовательное Учреждение высшего
 профессионального образования
 "Казанский (Приволжский) Федеральный
 Университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU),
 Государственное образовательное
 учреждение высшего профессионального
 образования "Казанский государственный
 медицинский университет Федерального
 Агентства по здравоохранению и
 социальному развитию" (ГОУВПО
 Казанский ГМУ Росздрава) (RU),
 Галкина Ирина Васильевна (RU)

(54) АНТИЭЙМЕРИОЗНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ СОЛИ
 ЧЕТВЕРТИЧНОГО ФОСФОНИЯ И ЗАМЕЩЕННОГО ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
 ветеринарии. Композиция включает н-
 тетрадецилтри-н-бутилфосфоний хлорид и 5,7-
 бис-(м-нитроанилино)-4,6-
 динитробензофуроксан в качестве активных

компонентов и глюкозу как вспомогательное
 вещество при весовом соотношении активных
 компонентов 1:10. Композиция не токсична,
 обладает высокой терапевтической
 эффективностью. 1 табл., 3 пр.

Изобретение относится к фармации, а именно к антипаразитарным фармацевтическим композициям, и может быть использовано в качестве антиэймериозного препарата в ветеринарии и медицине.

5 Кокцидиозы - остро, подостро и хронически протекающие болезни животных и человека, вызываемые различными видами простейших, относящихся к подцарству Protozoa, типу Apicomplexa, классу Sporozoa, отряду Coccidiida, семейству Eimeriidae.

10 Эймериозы вызываются простейшими, паразитирующими преимущественно в эпителиальных клетках кишечника. Некоторые виды паразитируют в желчных протоках печени у кроликов (*E. stiedae*) и слизистой оболочке почечной лоханки гусей (*E. truncate*). В организме больных эймериозом животных и птиц происходит интоксикация продуктами обмена простейших и гнилостной микрофлоры, что ведет к
15 нарушению функций нервной системы, вызывая угнетение животных, вплоть до коматозного состояния, тремора мышц и паралича конечностей. Животные теряют в весе; мясо переболевших животных имеет низкую питательную ценность и быстро портится при хранении. У птиц снижается яйценоскость. Хозяйства несут большие
20 расходы на приобретение препаратов для лечения, профилактики и проведения дезинвазии помещений. При сильной степени инвазии эймериозы могут вызывать массовую гибель животных (Акбаев М.Ш., Воселевич Ф.И., Акбаев Р.М. и др. Паразитология и инвазионные болезни животных. - М.: Колос. - 2008. - 756 с.) [1].

Для лечения эймериозов животных и птиц предложены ряд лекарственных
25 препаратов, обладающих антиэймериозной активностью: химкокцид, трихопол, салиномицин, байкоккс, нитрофурановые (фуракриллин, фуразолан, фуразолидон) и сульфаниламидные препараты (сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфапериодозин, норсульфазол, фталазол), а также левомецетин, мономиецин и многие другие (Акбаев М.Ш., Водянов А.А., Косминков Н.Е. и др. Паразитология и инвазионные болезни
30 животных. - М.: Колос. - 2000. 559 с. [2]; Плешаков С.А., Ларионов С.В., Розовенко М.В. Эффективность фуракриллина и фуразонала при эймериозе кроликов // Ж. «Ветеринария». - №8. - Саратов, 1997. С.28-30 [3]; Плешаков С.А. Научные основы применения комплексных препаратов на базе нитрофуранов при эймериозе кроликов // Автореф. дисс. канд. вет. наук. - 1999. - 18 с. [4]). Однако до сих пор не
35 найдено специфически действующих на эймерий лекарственных препаратов, а те, которые широко применяются, обладают одним или несколькими негативными свойствами: дороговизна, токсичность, кумуляция в съедобных тканях животных, иммунодепрессивное действие, опасность развития резистентных штаммов
40 возбудителя.

Несмотря на широкое использование лекарственных препаратов в качестве средств
лечения и профилактики эймериозов, получить 100% показатели экстенс- и интенсэфективности не удается. Поэтому эти препараты применяются неоднократно. Например, для лечения эймериоза кроликов применяют фуразолидон по 250 мг/кг в
45 течение 10 дней, а после 5-дневного перерыва - сульфадиметоксин - в первый день 2 г, в последующие 9 дней - по 1 г на животного (Пономаренко В.Я. К вопросу о химиопрофилактике кокцидиоза кроликов // Мат-лы научной конференции паразитологов УАССР. - Ч.2. - Киев. - 1975. - С.116) [5].

50 Предложен способ лечения фуракрилином или фуразоналом в комплексе с витаминами и солями гидроксипентилдифосфорной кислоты, что позволяет уменьшить разовые дозы препаратов (действующего начала) до 30 мг/кг и 15 мг/кг массы тела соответственно (патент РФ 2154470, опубл. 20.08.2000) [6].

Известен способ лечения коров, больных эймериозом, включающий скармливание с кормом кокцидина и дополнительное введение однократно 10% раствора эраконда - фитопрепарата, стимулирующего обменные процессы и повышающего резистентность организма, в дозе 4,5-5,5 мг/кг массы тела (патент РФ 2234932, опубл. 27.08.2004) [7].

Известен способ лечения эймериоза у животных и птиц, включающий двукратное с интервалом 5 дней скармливание ксимедона или ксимедонгидрохлорида в дозе 30 мг/кг массы тела мелким животным и дополнительно введение фуразолидона в дозе 20 мг/кг массы тела пятидневным курсом с интервалом 3 дня (патент РФ 2322235, опубликован 20.04.2008, бюл. №11) [8].

Таким образом, принцип использования антиэймериозных препаратов основан на многократном их применении, что неиндифферентно для любого организма. Многие из них обладают токсическим, раздражающим и иммунодепрессивным действием. Кроме того, длительное применение одного кокцидиостатика приводит к появлению устойчивых рас эймерий, которые вызывают явления дисбактериоза, способствуют угнетению ферментативной активности желудочно-кишечного тракта и могут быть причиной других функциональных изменений в организме животных.

Кроме того, при применении сульфаниламидов могут возникнуть аллергические реакции и другие побочные явления: дерматиты, лейкопения, невриты. Вследствие плохой растворимости сульфаниламиды и особенно продукты их ацетилирования, образующиеся в организме путем замещения водорода аминогруппы остатком уксусной кислоты, могут выпадать в почках в виде кристаллов и закупоривать мочевые пути (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч.2. М., Медицина, 1993, с.688) [9].

Следовательно, изыскание новых препаратов и схем их применения для профилактики и лечения эймериозов животных, птиц и человека, воздействующих на различные звенья патологического процесса, является актуальной задачей как фармации, так и ветеринарии.

Задачей заявленного технического решения является создание эффективного нетоксичного антиэймериозного препарата нового поколения - проникающего через мембрану паразита, обладающего вследствие этого характерным комплексом свойств:

- сверхнизкими лечебными дозами;
- высоким значением ЛД₅₀ 2500 мг/кг;
- высокой эффективностью в отношении эймерий, обеспечивающей расширение арсенала известных малоэффективных, токсичных и дорогостоящих средств указанного назначения.

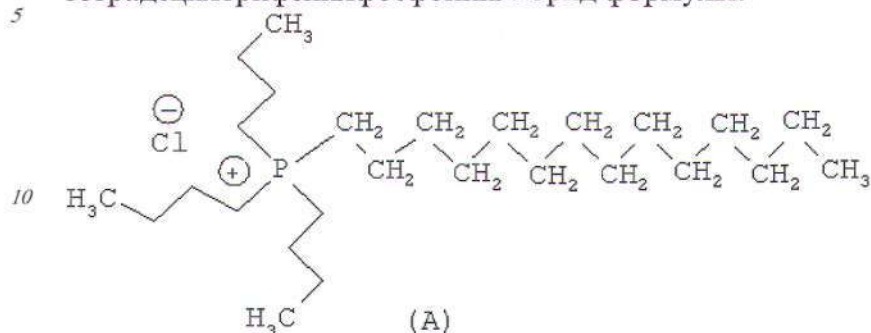
Техническим результатом заявленного изобретения является создание новой по механизму действия нетоксичной (ЛД₅₀ 2500 мг/кг) фармацевтической композиции «Депрот-14», эффективной для лечения эймериозов при 2-кратном приеме с интервалом в 24 часа в дозе 4 мг/кг (в пересчете на действующее вещество - соль фосфония А). Препарат принимается 1 раз в день в утреннее кормление в течение 2 дней подряд.

Заявленный технический результат достигается применением композиции «Депрот-14», содержащей n-тетрадецилтрибутилфосфоний хлорид (А) и 5,7-бис-(m-нитроанилино)-4,6-динитробензофуросан (В) в качестве активных компонентов при весовом соотношении 1:10 и глюкозу (вспомогательное вещество), как показано на рисунке 1:

вещество.

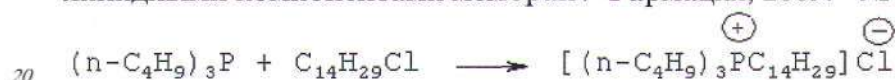
Заявленное техническое решение осуществляется следующим образом.

1. Получают первый действующий компонент (А) заявляемой композиции - н-тетрадецилтрифенилфосфонийхлорид формулы:



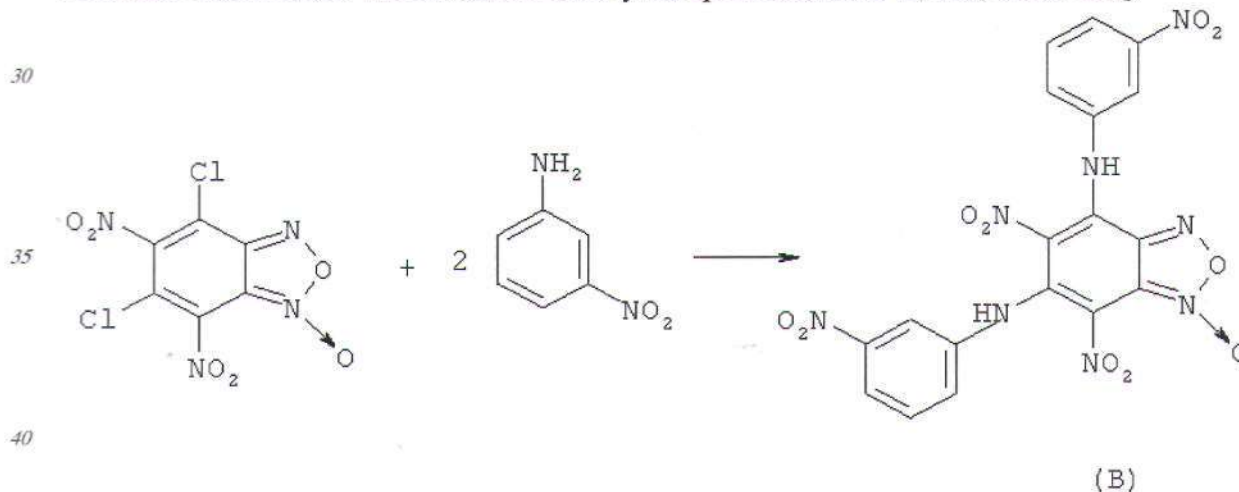
15

способом, описанным в [Галкина И.В., Мельникова Н.Б., Тудрий Е.В., Галкин В.И., Жильцова О.Е., Жукова О.В., Егорова С.Н. Взаимодействие солей фосфония с липидными компонентами мембран / Фармация, 2009. - №4. - С.35-38]:



(A)

2. Получают второй действующий компонент - 5,7-бис-(м-нитроанилино)-4,6-динитробензофураксан формулы (В), который синтезировали по методике [Л.М.Юсупова, С.Ю.Гармонов, И.М.Захаров и др. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофураксана / Вестник Казанского технологического университета, 2005 г., №1, с.103-111]:



45

Глюкозу кристаллическую медицинскую использовали по ГОСТ 975-88 в качестве питательного вещества для простейших и наполнителя (производитель Днепропетровский крахмально-паточный комбинат).

Заявленное техническое решение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Получение антиэймериозной композиции «Депрот-14» и лекарственных форм на ее основе

50

В фарфоровой ступке смешивают и растирают 2,25 г глюкозы, 0,25 г н-тетрадецилтри-н-бутилфосфоний хлорида А и 2,50 г 5,7-бис-(м-нитроанилино)-4,6-динитробензофураксана В до получения однородного порошка красного цвета (фармацевтическая композиция «Депрот-14»). Порошок является лекарственной

формой для лечения птиц. Для дозирования у животных порошком наполняли облатки (дозированные закрывающиеся контейнеры из крахмала). Пероральная дозированная лекарственная форма весом 0,5 г содержала 0,025 г соли фосфония (А), 0,250 г динитробензофуросана (В) и 0,225 г глюкозы.

5 Пример 2. Изучение антиэймериозной активности «Депрот-14» в отношении смешанного эймериоза животных и птиц, вызванного эймерией: *E. stidae*, *E. perforans*, *E. magna*, *E. intestinalis* и др.

10 Испытание лечебной эффективности соединения «Депрот-14» при эймериозе животных и птиц проводили в 3 опытах.

В первом опыте использовали 15 кроликов, свободных от кокцидий и гельминтов. Животных заражали смешанной культурой спорулизованных ооцист эймерий (*E. stidae*, *E. perforans*, *E. magna*, *E. intestinalis* и др.). Для этого неспорулированные ооцисты эймерий культивировали в чашках Петри в термостате при температуре 26-27°C, периодически орошая дехлорированной водой. Суспензию ооцист отмывали 2 раза водопроводной водой центрифугированием и подсчитывали количество ооцист в 1 мл. Каждому животному перорально вводили ооцисты эймерий в расчете 20000 на 1 кг массы.

20 После заражения кролики были разделены на 3 группы. Через 10 дней после заражения животным первой группы вместе с концентрированным кормом давали соединение «Депрот-14» в дозе 350 мг/кг, дважды с интервалом в 1 день, второй группы - фуразолидон в дозе 20 мг/кг, двумя пятидневными курсами с интервалом в 3 дня. Кроликов третьей группы не лечили, и они служили в качестве контроля.

25 Животные в течение опыта находились в одинаковых условиях содержания, предотвращающих спонтанное заражение. Кормление животных осуществлялось в соответствии с зоотехническими нормами. Ежедневно проводили клинический осмотр поголовья. Пробы фекалий для исследования брали до заражения и введения препаратов и через 10, 15, 30 и 45 дней после лечения.

30 Для копрологических исследований проб материала использовали комбинированные гельминтоовоскопические методы.

Данные о противоэймериозной эффективности препаратов представлены в таблице 1.

35 Из таблицы видно, что до лечения все кролики были заражены эймериозом, интенсивность инвазии (ИИ) колебалась от 195±1,1 до 218±2,3.

40 Через 10 дней после начала лечения в 2 опытных группах ИИ снизилась и составила в первой группе («Депрот-14») 58,0±2,5 во второй (фуразолидон) 92,8±0,9. У кроликов контрольной группы отмечали незначительное увеличение количества ооцист (228±0,6). Интенсэффективность (ИЭ) соединения «Депрот-14», которое использовали при лечении кроликов первой группы, составила 73,6%, во второй группе ИЭ фуразолидона равнялась 52,4%, т.е. была ниже на 21,2%. Необходимо отметить, что в этот период, несмотря на снижение количества ооцист у животных как первой, так и второй групп, ни один из кроликов полностью не освободился от ооцист.

45 Через 15 дней после лечения в первой группе количество ооцист составило 119±1,7, против 218±2,3 (до лечения), ИЭ составила 45,3%. Два кролика полностью освободились от ооцист; экстенсэффективность препаратов (ЭЭ) равнялась 40,0%. Во второй группе ИИ составила 135,2±2,4 против 195±1,1 (до лечения). ИЭ составила 30,7%, а экстенсэффективность - 20%. Через 30 дней после лечения в первой группе интенсивность эймериозной инвазии снизилась до 14,6 ооцист, интенсэффективность составила 93,3%, а экстенсэффективность - 60,0%. После лечения

фуразолидоном среднее количество ооцист у кроликов составило $69,0 \pm 2,5$, интенсэфективность - 64,6%, а экстенсэфективность - 20%. Через 45 дней кролики, леченные соединением «Депрот-14», полностью освободились от ооцист эймерий. Во второй группе (лечение фуразолидоном) интенсивность инвазии стала выше по сравнению с предыдущими сроками, причем ооцисты были выделены у всех кроликов, и поэтому ЭЭ составила 0%, а интенсэфективность - 25%.

У кроликов контрольной группы интенсивность эймериозной инвазии в ходе опыта не снижалась и составила через 15 дней $235 \pm 2,1$ - через 30 дней $213 \pm 1,4$, через 45 дней $213 \pm 1,9$ (против $207 \pm 1,6$ до лечения).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что после лечения экспериментально зараженных эймериозом кроликов интенсэфективность соединения «Депрот-14» через 10 дней была достоверно выше на 21,2%, через 15 дней - 14,6%, через 30 дней - 28,7% и через 45 дней - 75%. Аналогичная закономерность выявлена и при определении экстенсэфективности препаратов.

Таблица 1

Сравнительная эффективность композиции «Депрот-14» и фуразолидона при лечении эймериозов у животных и птиц

Кол-во животных в группе	№ гр.	ИИ до начала лечения (экз) М±м	Интенсивность инвазии, интенсэфективность и экстенсэфективность											
			10 дней			15 дней			30 дней			45 дней		
			ИИ (экз) М±м	ИЭ (%)	ЭЭ (%)	ИИ (экз) М±м	ИЭ (%)	ЭЭ (%)	ИИ (экз) М±м	ИЭ (%)	ЭЭ (%)	ИИ (экз) М±м	ИЭ (%)	ЭЭ (%)
При эймериозе кроликов														
5	1	$218 \pm 2,3$	$58 \pm 2,5$	73,6	0	$119,3 \pm 1,7$	45,3	40,0	$14,6 \pm 1,8$	93,3	60,0	-	100,0	100,0
5	2	$195 \pm 1,1$	$92,8 \pm 0,9$	52,4	0	$135,2 \pm 2,4$	30,7	20,0	$69 \pm 2,5$	64,6	20,0	$146,2 \pm 2,7$	25,0	0
5	3	$207 \pm 1,6$	$228 \pm 0,6$	-	-	$235 \pm 2,1$	-	0	$243 \pm 1,4$	-	-	$213 \pm 1,9$	-	0
При эймериозе крупного рогатого скота														
10	1	$112 \pm 2,2$	$45,2 \pm 1,9$	59,6	0	$26,5 \pm 1,4$	76,3	30,0	$6,4 \pm 2,0$	94,3	80,0	-	100,0	100,0
10	2	$98 \pm 1,41$	$64,1 \pm 0,8$	4,6	0	$54,3 \pm 1,6$	44,6	20,0	$41,6 \pm 1,9$	57,6	30,0	$52,5 \pm 3,0$	46,4	30,0
10	3	$91 \pm 1,5$	$115 \pm 0,9$	-	0	$129 \pm 1,7$	-	-	$146 \pm 2,3$	-	-	$180 \pm 1,4$	-	0
При эймериозе птиц														
15	1	$80 \pm 3,1$	$55,9 \pm 3,5$	30,2	0	$45,1 \pm 2,6$	43,6	40,0	$10,9 \pm 2,4$	86,4	73,3	$3,1 \pm 2,9$	96,2	86,7
15	2	$68 \pm 3,6$	$58,1 \pm 3,0$	14,7	0	$53,4 \pm 1,8$	21,4	13,3	$43,4 \pm 1,9$	36,2	26,7	$23,1 \pm 2,2$	42,7	20,0
15	3	$60 \pm 2,9$	$74,3 \pm 2,8$	-	0	$85,3 \pm 3,6$	-	0	$92,6 \pm 3,2$	-	0	$100,3 \pm 3,6$	-	0

Второй опыт проводили на телятах 1-1,5-месячного возраста, которые были естественно инвазированы эймериями видов *E. bovis*, *E. zuernii*, *E. ellipsoidalis* и др.

После проведения копрологических исследований животные по признаку аналогов (имеющие сходные клинические признаки, одинаковую живую массу и степень инвазии) были разделены на 3 группы (по 10 голов), из которых две опытные и одна контрольная.

Телятам 1-й группы вместе с концентратами задавали соединение «Депрот-14» в дозе 100 мг/кг дважды с интервалом в 1 день. Животные второй группы получали фуразолидон (20 мг/кг) двумя пятидневными курсами с интервалом в 3 дня. Телята третьей группы служили контролем. Животные всех групп содержались в одинаковых условиях, а кормление их проводилось в соответствии с зоотехническими нормами. Ежедневно проводили клинический осмотр поголовья. Пробы фекалий для исследования брали до введения препаратов и через 10, 15, 30 и 45 дней после лечения.

Результаты изучения противоэймериозной эффективности исследуемых препаратов на крупном рогатом скоте также представлены в таблице 1. Из нее видно, что интенсивность эймериозной инвазии у естественно зараженных телят колебалась от $91,0 \pm 1,5$ до $112 \pm 2,9$. Через 10 дней после лечения у животных опытных групп произошло снижение количества ооцист. Однако интенсэфективность препаратов

была разная, и в первой группе («Депрот-14») она составила 59,6%, во второй (фуразолидон) - 34,6%.

5 Через 15 дней после лечения произошло дальнейшее снижение количества ооцист эймерий у животных опытных групп, и в первой группе их количество равнялось 26,5±1,4, во второй - 54,3±1,6, а интенсэфективность - 76,3% и 44,6% соответственно. В этот период три животных из первой и два из второй группы полностью освободились от эймерий.

10 Через 30 дней после лечения препаратом «Депрот-14» интенсивность эймериозной инвазии в первой группе снизилась до 6,4±2,0 ооцист, интенсэфективность составила 94,3%, а экстенсэфективность - 80%. После лечения фуразолидоном среднее количество ооцист у телят составило 41,6, интенсэфективность - 57,6%, экстенсэфективность - 30%. Через 45 дней телята, леченные соединением «Депрот-14», полностью освободились от ооцист эймерий. Во второй группе интенсивность инвазии составила 52,5±3,0, интенсэфективность 46,4%, а экстенсэфективность 30%. Интенсивность эймериозной инвазии у телят нелеченной группы за 45 дней опыта возросла до 180±1,4 ооцист, против 91,0±1,5 в начале опыта.

20 Третий опыт проводили на 45 цыплятах 25-дневного возраста, свободных от паразитов. В условиях вивария кафедры паразитологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины птиц заражали смешанной культурой спорулированных ооцист эймерий (*E. tenella*, *E. acervulina*, *E. maxima* и др.). Материал для заражения получали от птиц, естественно зараженных эймериозом. Ооцисты предварительно спорулировали в течение 5 дней. Птицу заражали суспензией ооцист в количестве 1 тысяча ооцист на 1 кг веса, после чего их разделили на 3 группы (по 15 птиц в каждой). Через 6 дней после заражения в первой группе вместе с комбикормом цыплята получали препарат «Депрот-14» в дозе 350 мг/кг, дважды с интервалом в 1 день, во второй группе - фуразолидон в дозе 20 мг/кг двумя пятидневными курсами с интервалом в 3 дня. Третья группа цыплят служила в качестве контроля. Условия кормления и содержания цыплят всех групп были одинаковые и соответствовали зоотехническим нормам. Копрологические исследования проводили через 10, 15, 30 и 45 дней после начала лечения.

35 Результаты исследований отражены в таблице 1. Данные таблицы показывают, что у цыплят, экспериментально зараженных эймериозом, до лечения количество ооцист колебалось от 60,0±2,9 до 80,0±3,1. Через 10 дней после лечения интенсивность инвазии в первой группе составила 55,9±3,5, во второй - 58,1±3,0, в контрольной группе 74,3±2,8 (против 60,0±2,9 в начале опыта). В этот период полного освобождения цыплят от ооцист не наступило. Интенсэфективность фармацевтической композиции «Депрот-14» составила 30,2%, против 14,7 при использовании фуразолидона. Через 15 дней после лечения произошло дальнейшее снижение ооцист эймерий у животных опытных групп, и в первой группе их количество равнялось 45,1±2,6, во второй - 53,4±1,8, а интенсэфективность - 43,6% и 21,4% соответственно. В этот период часть животных полностью освободились от ооцист эймерий, и ЭЭ препарата в первой группе составила 40,0%, во второй 13,3%. Через 30 дней после лечения интенсивность эймериозной инвазии в первой группе снизилась до 10,9±2,4, во второй до 43,4±1,9. Интенсэфективность препарата в первой группе составила 86,4%, во второй была ниже на 50,2% и составила 36,2%. Через 45 дней 86,7% цыплят, леченных препаратом «Депрот-14», освободились от ооцист, интенсэфективность препарата составила 96,2%. Во второй группе интенс- и экстенсэфективность препарата была значительно ниже и составила 42,7% и 20,0% соответственно.

У цыплят контрольной группы интенсивность эймериозной инвазии за период опыта (45 дней) возросла с $60 \pm 2,9$ ооцист в начале и до $100,3 \pm 3,6$ в конце опыта.

Таким образом, заявленный способ лечения эймериоза животных и птиц, заключающийся в применении фармацевтической композиции «Депрот-14», позволяет

добиться 96,2%-100% эффективности лечения животных, больных эймериозом.

Пример 3. Определение острой токсичности фармацевтической композиции «Депрот-14»

Уровень острой токсичности заявляемой антиэймериозной композиции определяли на мышах в условиях вивария кафедры паразитологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины по стандартным методикам. Установлено, что при внутривенном введении мышам ЛД₅₀ составила $11500 \pm 1281,7$ мг/кг.

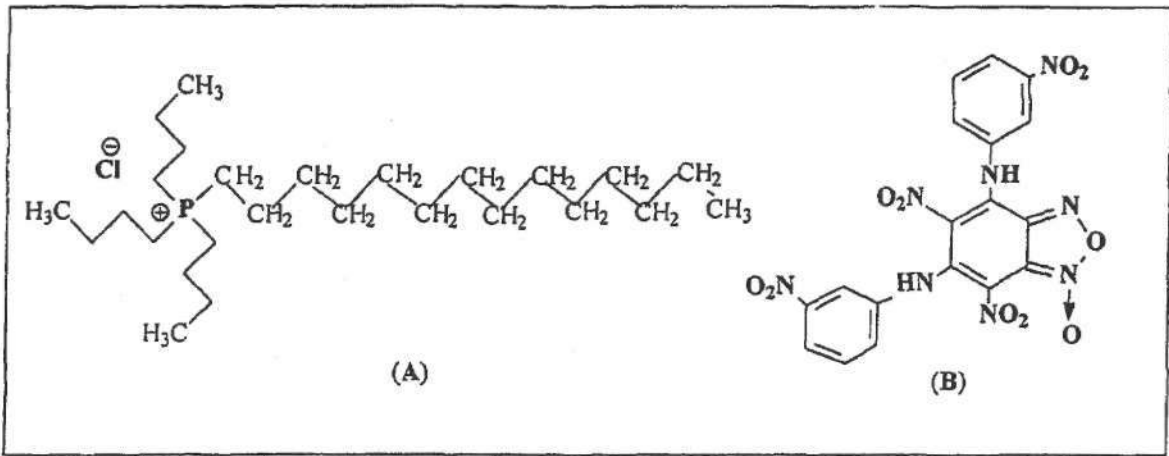
Вариабельность смертельных доз определяли отношением показателей ЛД₈₄ (16175 мг/кг) и ЛД₁₆ (5306 мг/кг). Согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Дегельм-14» относится к веществам четвертого класса опасности по Измерову [Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (Справочник). - М.: Медицина, 1977. - С.196-197].

В результате проведенного исследования установлено, что заявляемая фармацевтическая композиция «Депрот-14» обладает высокой антиэймериозной эффективностью при низких курсовых лечебных дозах действующих веществ композиции (0,005 г/кг (А) и 0,05 г/кг (Б), в то время как препараты сульфаниламидного ряда, например сульфадиметоксин, используются в дозах на курс лечения 0,6 г/кг, что в 120 раз превышает дозу предлагаемого нами препарата по компоненте (А) и в 12 раз - по компоненте (Б). При использовании композиции «Депрот-14» не наблюдается расстройств стула и других признаков кишечной инфекции.

Таким образом, фармацевтическая композиция, включающая три компонента - н-тетрадецилтри-н-бутилфосфоний хлорид, 5,7-бис-(м-нитроанилино)-4,6-динитробензофуроксан в определенном весовом соотношении и глюкозу, обладает высокой эффективностью при лечении эймериозов зараженных животных и птиц в низких лечебных дозах.

Формула изобретения

Антиэймериозная фармацевтическая композиция, содержащая н-тетрадецилтри-н-бутилфосфоний хлорид и 5,7-бис-(м-нитроанилино)-4,6-динитробензофуроксан в качестве активных компонентов при их весовом соотношении 1:10 и глюкозу как вспомогательное вещество.



n-Тетрадецилтрибутилфосфоний хлорид (А) и 5,7-бис-(*m*-нитроанилино)-4,6-динитробензофуросан (В) - основные действующие вещества композиции «Депрот-14»

Рис.1