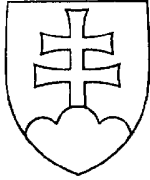


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 884

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 38/15
A61K 31/7036
A61K 31/55
A61K 31/495
A61P 33/00

- (21) Číslo prihlášky: **1599-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **20. 5. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **195 20 275.9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 6. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 7. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **07/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **3. 3. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP96/02170**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/38165**

(73) Majiteľ: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;**

(72) Pôvodca: **Mencke Norbert, Leverkusen, DE;**
Harder Achim, Köln, DE;
Jeschke Peter, Leverkusen, DE;
Helpap Barbara, Köln, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Endoparazitické prostriedky**

(57) Anotácia:
Endoparazitické prostriedky, ktoré obsahujú aspoň jeden avermektín, 22,23-dihydroavermektín B₁, t. j. ivermektín alebo milbemycín z triedy makrocyclických laktónov v kombinácii s cyklickými depsi-peptidmi, pozostávajúcimi z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kruhu, prípadne za prítomnosti paraziquantelu alebo epsiprantelu.

SK 283884 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových zmesí avermektínov, 22,23-dihydroavermektínov B₁ (ivermektíny) a milbemycínov z triedy makrocyclických laktónov v kombinácii s cyklickými depsi-peptidmi, prípadne za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu, kvôli zvýšeniu endoparazitocídneho účinku endoparazitocídnych prostriedkov.

Doterajší stav techniky

Gastrointestinálne infekcie nematódmi u psov sú vo väčšine prípadov spôsobené druhmi troch čeľadí nematódov Ascarididae, Ancylostomatidae a Trichuridae. U mačiek sú svetovo rozšírené najmä čeľade nematódov Ascarididae a Ancylostomatidae. Po prebehnutí rôznych vývojových štádií v rôznych tkanivách hostiteľského zvieratá dochádza k patentnej infekcii gastrointestinálneho traktu. Počas prepatencie a patencie infekcie spôsobujú parazitné červy značné problémy špeciálne u mladých vzrastlých psov, mačiek a tiež u ľudí. Terapia alebo profylaktické ošetrovanie je teda nutne potrebné tak na liečenie už chorého zvieratá, ako tiež na udržanie zdravia ešte neinfikovaných zvierat.

Ochrana pred infekciou u psov a mačiek je teda veľmi významná ako profylaxia proti ľudským infekciám, najmä u detí.

Rad nematocídnych substancií sa už používa ako antihelmintiká pri chove zvierat. Aby sa dosiahla efektívna ochrana, používajú sa okrem čistých zlúčenín tiež kombinácie viacerých substancií.

Ale účinnosť týchto známych kombinácií, najmä pri nižších dávkach, nie je proti parazitom vždy úplne uspokojivá.

Okrem už uvažovaných gastrointestinálnych helmintózných ochorení u psov a mačiek sa vyskytujú ďalšie závažné parazitózy, napríklad filariózy, ktoré sú veľmi hostiteľsky špecifické.

Parazit *Dirofilaria immitis*, *Filaria*, vyskytujúca sa v častiach severnej a Južnej Ameriky, Afriky, Ázii alebo tiež Austrálii, spôsobuje značnú kardiovaskulárnu dirofilariózu. Ťažké patofyziologické zmeny vnútri kardiovaskulárneho systému, vyskytujúce sa počas infekcie *Dirofilaria immitis* u psov a mačiek, môžu spôsobovať dramatický priebeh chorôb u psov a mačiek.

Zo známych, antihelminticky aktívnych zlúčenín má iba málo účinnosť ako profylaktikum proti *Dirofilaria immitis*.

Antihelmintiká, ako je napríklad dietylkarbamazín (DEC), sú síce účinné, musia sa však denne aplikovať počas prenosu (komár) pôvodcu. Zavedením antihelmintika ivermektín/milbemycín z triedy makrocyclických laktónov sa dá znížiť profylaktické ošetrovanie psov a mačiek iba na mesačnú dávku.

Síce existujú endoparazitocídne prostriedky s vysokou účinnosťou proti gastrointestinálnym nematódom a iné prostriedky proti *Dirofilaria immitis* pre psov a mačky, ale doteraz nemala žiadna zo známych zlúčenín také široké spektrum účinku, aby sa použila ako terapeutikum ako proti všetkým gastrointestinálnym nematódom, tak tiež ako profylaktikum proti *Dirofilaria immitis*.

Z tohto dôvodu sa používajú rôzne kombinácie účinných látok, ktoré majú lepší účinok a k tomu majú znížené vedľajšie účinky a toxicitu pre hostiteľa.

Vo väčšine prípadov sa vykonáva mesačné profylaktické ošetrovanie *Dirofilaria immitis* s avermektínom, ako je na-

príklad ivermektín, z triedy makrocyclických laktónov v kombinácii s antihelmintikom, ako je pyrantel alebo benzimidazolom, ako je napríklad albendazol (pozri W. C. Campbell, *Ann. Rev. Microbiol.* 45 (1991), str. 445 až 474, J. N. Clark a kol., *Am. J. Vet. Res.* 53 (4), str. 517 až 520).

Ako príklad je možné uviesť kombináciu, pozostávajúcu zo 6,0 µg/kg ivermektínu a 5,0 µg/kg pyrantel-pamoátu. Zatiaľ čo táto kombinácia zaručuje ošetrovanie a kontrolu *Ascaridov* (*T. canis* a *T. leonina*) a hákovitých červov (*A. canis* a *U. stenocephala*), nie je použiteľná proti bičíkovitým červom (*T. vulpis*). Tiež Milbemycín má pri 500 mg/kg značne slabý účinok proti hákovitému červovi *Uncaria stenocephala*, gastrointestinálnemu nematódu, ktorý spôsobuje ťažkú parazitóziu u mladých psov (pozri D. D. Bowman a kol., *Am. J. Vet. Res.* 51 (1990), str. 487, R. Grieve a kol., *J. Am. Vet. Assoc.* 194 (1989), str. 1815).

Okrem toho bol ivermektín úspešne testovaný v humánnej medicíne ako prostriedok proti filarijným infekciám proti rôznym gastrointestinálnym infekciám nematódmi. Ale tiež tieto štúdie ukázali, že ivermektín napriek vysokému dávkovaniu mnoho po sebe nasledujúcich dní nemá žiaden účinok u pacientov, infikovaných hákovitými a bičíkovitými červami (pozri Ottesen a Campbell, *J. Antimicrob. Chemother.* 34, 1994, str. 195 - 203).

Tieto poznatky ukazujú, že avermektíny, 22,23-dihydroavermektíny B₁ (ivermektíny) a milbemycíny z triedy makrocyclických laktónov doteraz nemôžu pôsobiť tak jednotlivo, ako tiež v kombinácii s antihelmintikom súčasne pri nízkom dávkovaní proti obľým, hákovitým a bičíkovitým červom v gastrointestinálnom trakte psov a mačiek.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka endoparazitocídneho prostriedku, ktorý obsahuje aspoň jeden avermektín, 22,23-dihydroavermektín B1 (ivermektín) alebo milbemycín z triedy makrocyclických laktónov v kombinácii s cyklickými depsi-peptidmi, pozostávajúcimi z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kruhu, prípadne za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu.

Prostriedok podľa predloženého vynálezu, ktorý obsahuje kombináciu aspoň jedného avermektínu, 22,23-dihydroavermektínu B1 (ivermektínu) alebo milbemycínu z triedy makrocyclických laktónov s cyklickými depsi-peptidmi, pozostávajúcimi z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kruhu, majú neočakávaný synergický efekt.

Tento synergický efekt zostane v endoparazitocídnom prostriedku podľa predloženého vynálezu, vyvolaný kombináciou aspoň jedného avermektínu, 22,23-dihydroavermektínu B1 (ivermektínu) alebo milbemycínu z triedy makrocyclických laktónov s cyklickými depsi-peptidmi, pozostávajúcimi z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kruhu, zachovaný tiež za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu.

Avermektíny sa izolujú z mikroorganizmu *Streptomyces avermitilis* ako mikrobiálne metabolity (US 4 310 519) a môžu sa vyskytovať ako zmes, pozostávajúca z ôsmich komponentov A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} a B_{2b} (I. Putter a kol., *Experientia* 37 (1981), str. 963, Birkhäuser Verlag (Švajčiarsko)). Okrem toho sa vyskytujú tiež syntetické deriváty, najmä 22,23-dihydroavermektín B₁ (ivermektín), interese (US 4 199 569). Milbemycín B-41 D je možné rovnako fermentatívne izolovať zo *Streptomyces hygro-*

skopicus (pozri „Milbemycin Discovery and Development“ I. Junya a kol., Annu. Rep. Sankyo Res. lab. 45 (1993), str. 1 - 98, JP 8 378 549, GB 1 390 336).

Použitie avermektínov, 22,23-dihydroavermektínov B₁ (ivermektíny) a milbemycínov z triedy makrocyclických laktónov ako endoparazitícidov je už dlhý čas známe a je predmetom rôznych patentových prihlášok a odborných článkov (napríklad biologické účinky v „Ivermectin and Abamectin“, W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; „Avermectins and milbemycins Part II“, G. Davies a kol., Chem. Soc. Rev. 20 (1991), str. 271 - 339, chemické modifikácie v: G. Lukacs a kol., (Eds.), Springer - Verlag, New York, (1990), kap. 3, Cydectin^(tm) (Moxidectin a deriváty), G. T. Carter a kol., J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), str. 402 až 404, EP 423 445-A1). Použitie doramektínu (Pfizer) ako endoparazitícidu je rovnako známe (pozri „Doramectin - a potent novel endectozide“, A. C. Goudie a kol., Vet. Parasitol. 49 (1993), str. 5 až 15).

Ďalej sú kombinácie avermektínov, 22,23-dihydroavermektínov B₁ (ivermektíny) alebo milbemycínov s určitými triedami antihelmintík, ako sú napríklad benzimidazoly, salicylamidy, levamisol, pyrantel alebo praziquantel, predmetmi rôznych patentových prihlášok (napríklad GB 2 252 730, GB 2 224 933, GB 2 213 722 a EP-OS 59 074).

Cyklický depsipeptid PF 1022 A a jeho účinok proti endoparazitom je známy z EP-OS 382 173 a EP-OS 503 538 (Totalsynthese von PF 1022 A: JP 05 229 997, Makoto Ohyama a kol., Biosci. Biotech. Biochem. 58 (6), 1994, str. 1193 až 1194, Makio Kobaishi a kol., Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 1994, str. 67 až 75, Stephen J. Nelson a kol., J. Antibiotics 47, (11) 1994, str. 1322 až 1327).

Ďalšie cyklické depsipeptidy a ich endoparazitícidné účinky sú predmetmi nasledujúcich patentových prihlášok: cyklootadepsipeptidy: WO 93/19053, EP 0 634 408 A1 A1, WO 94/19334, WO 95/07272, EP 626 375, EP 626 376, cyklohexadepsipeptidy: DE-OS 4 342 907, WO 93/25543, DE-prihlášky P 4 437 198.5 a P 4 440 193.0, ako i cyklotetradepsipeptidy, EP-OS 664 297.

Praziquantel, totiž 2-(cyklohexylkarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]izochinolin-4-ón a jeho účinok proti endoparazitom je známy z DE-P 2 362 539.

Epsiprantel, totiž 2-(cyklohexylkarbonyl)-2,3,6,7,8,12b-hexahydropyrazino [2,1-a]-[2]benzazepin-4(1H)-ónu a jeho účinky proti endoparazitom sú známe z EP-OS 134 a EP-OS 185 012.

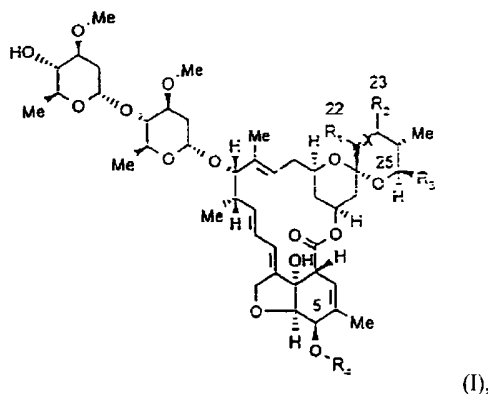
Použitie praziquantelu a epsiprantelu na zvýšenie endoparazitícidného účinku cyklických depsipeptidov, pozostávajúcich z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kruhu, sú predmetom zverejnenej patentovej prihlášky EP-OS 662 326.

Predmetom predloženého vynálezu teda sú endoparazitícidné prostriedky, ktoré obsahujú aspoň jeden avermektín, 22,23-dihydroavermektín B₁ (ivermektín) alebo milbemycín z triedy makrocyclických laktónov v kombinácii s cyklickými depsipeptidmi, pozostávajúcimi z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kruhu, prípadne za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej použitie avermektínov, 22,23-dihydroavermektínov B₁ (ivermektíny) alebo milbemycínov z triedy makrocyclických laktónov v kombinácii s cyklickými depsipeptidmi, pozostávajúcimi z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kru-

hu, prípadne za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu, na výrobu endoparazitícidných prostriedkov.

Ako príklady je možné uviesť ako kombinačných partnerov zo skupiny mikrobiálnych metabolitov avermektíny a ich deriváty. Pri týchto zlúčeninách ide o látkovú zmes makrolidných laktónov všeobecného vzorca (I)



v ktorom majú R¹ až R⁴ významy uvedené v nasledujúcej tabuľke 1 a X môže znamenať jednoduchú alebo dvojitú väzbu medzi polohou C₂₂ a C₂₃ (-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-).

V prípade dvojitej väzby sa v polohách C₂₂ a C₂₃ nenachádzajú žiadne substituenty (R¹, R²).

Tabuľka 1

makrocyclický laktón	-C ₂₂ R ¹ -X-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴
Avermectín A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectín A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectín A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectín A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectín B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectín B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectín B _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectín B _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectín B _{1a}	-CH ₂ -CH ₂ -	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectín B _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-iso-Pr	-H
Doramectín	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-dihydroavermektín B₁ znamená ivermektín B₁,
 sec-Bu znamená sekundárnu butylovú skupinu,
 iso-Pro znamená izopropyllovú skupinu,
 Chx znamená cyklohexylovú skupinu a
 Me znamená metylovú skupinu.

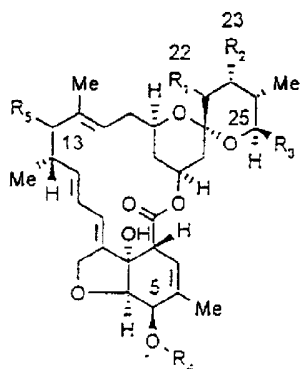
Avermektíny a 22,23-dihydroavermektíny B₁ (ivermektíny) všeobecného vzorca (I) sa používajú spravidla ako zmesi. Obzvlášť zaujímavý je pritom produkt abamektín, ktorý v podstate obsahuje avermektíny B₁ a ich hydrogenované produkty 22,23-dihydroavermektíny B₁ (ivermektíny).

Indexom „b“ označené zlúčeniny makrocyclických laktónov, ktoré majú v polohe C₂₅ izopropyllový zvyšok, sa nemusia nutne oddeľovať od indexom „a“ označovaných zlúčenín, ktoré majú v polohe C₂₅ sek.-butylovú skupinu. Izoluje sa zásadne zmes oboch substancií, postávajúca z >80 % sek.-butylderivátu (B_{1a}) a <20 % izopropyllderivátu (B_{1b}), ktorá sa môže podľa predloženého vynálezu použiť.

Pritom sa môžu pri stereoizoméroch nachádzať substituenty v polohe C₁₃ a C₂₃ tak v α-polohe, ako tiež v β-polohe na kruhovom systéme, to znamená nad rovinou alebo pod rovinou molekuly. V každom prípade sú podľa predloženého vynálezu zohľadnené všetky stereoizoméry.

Milbemycíny majú rovnakú makrolidnú štruktúru ako avermektíny alebo 22,23-dihydroavermektíny B₁ (ivermektíny), nenesú ale žiadnych substituentov v polohe 13 (to znamená, že chýba fragment disacharidu oleandrózy) (R⁵ = vodík).

Ako príklad je možné ako milbemycíny z triedy makrocyclických laktónov uviesť zlučenie všeobecného vzorca (II)



(II),

v ktorom majú R¹ až R⁵ významy uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2

Makrocyclický laktón	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Milbemycín B ₁ /D	-H	-H	-i-Pr	-H	-H
Nemadectín	-H	-OH		-H	-H
Moxidectín	-H	=N-O-Me		-H	-H

izo-Pr znamená izopropylóvú skupinu

Z kombináčnych partnerov zlučení vzorcov (I) a (II) sú podľa predloženého vynálezu obzvlášť zaujímavé nasledujúce makrocyclické laktóny:

avermektín B_{1a}/B_{1b},

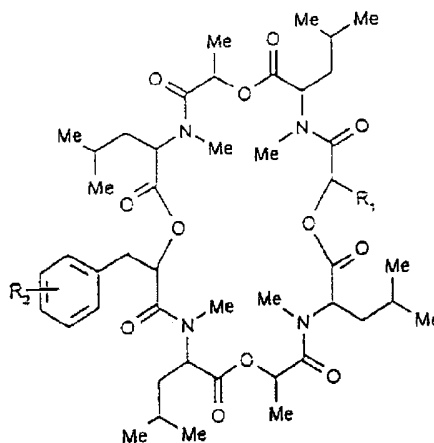
22,23-dihydroavermektín B_{1a}/B_{1b} (prípadne ivermektín B_{1a}/B_{1b}),

doramektín

moxidektín.

Ako výhodní kombináčni partneri s uvedenými makrocyclickými laktónmi vzorca (I) a (II) je možné uviesť podľa predloženého vynálezu cyklické depsipeptidy s 24 atómami v kruhu.

K depsipeptidom s 24 atómami v kruhu sa počítajú zlučenie všeobecného vzorca (III)



(III),

v ktorom

R¹ znamená prípadne substituovanú benzylovú skupinu, pričom ako substituentov je možné uviesť vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metylovú skupinu, hydroxyskupinu, atóm halogénu, najmä fluóru, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, najmä metoxyskupinu alebo terc.-butoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu, obzvlášť dimethylaminoskupinu alebo diethylaminoskupinu, N-morfolinylovú skupinu, N-pyrolidinylovú skupinu alebo N-piperidinylovú skupinu,

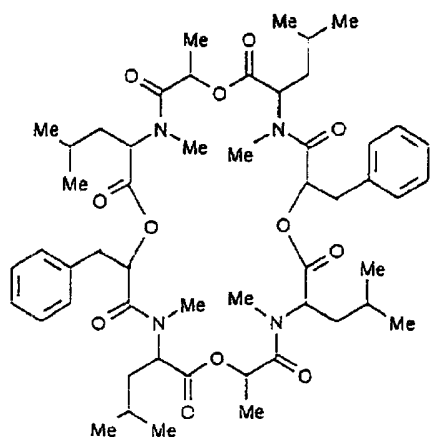
R² znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metylovú skupinu, hydroxyskupinu, atóm halogénu, najmä fluóru, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinu alebo terc.-butoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu, najmä dimethylaminoskupinu alebo diethylaminoskupinu, N-morfolinylovú skupinu, N-pyrolidinylovú skupinu alebo N-piperidinylovú skupinu, pričom

a) v prípade, že R¹ znamená benzylovú skupinu, potom R² znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinu, atóm halogénu, obzvlášť fluóru alebo alkenyloxyskupinu, najmä allyloxyskupinu a

b) v prípade, že R¹ znamená metylovú skupinu, potom R² znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu, najmä dimethylaminoskupinu alebo N-morfolinylovú skupinu.

V zmysle predloženého vynálezu sa môžu použiť všetky zlučenie všeobecného vzorca (III), ktoré sa môžu vyskytovať v opticky aktívnych stereoizomérnych formách alebo ako racemické zmesi. Výhodne sa však podľa predloženého vynálezu používajú opticky aktívne, stereoizoméne formy zlučení všeobecného vzorca (III). Obzvlášť výhodne sa používajú cyklické depsipeptidy, ktoré sú zložené z L-konfigurovaných aminokyselín a D-konfigurovaných hydroxykarboxylových kyselín.

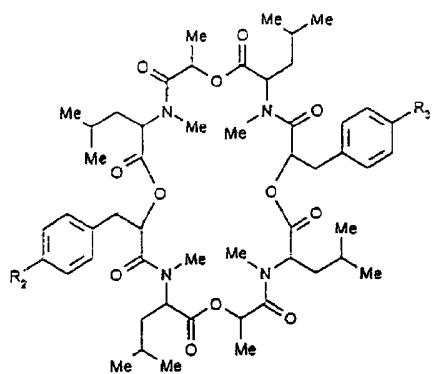
Ako príklad je možné uviesť ako cyklický depsipeptid z EP-OS 382 173 a EP-OS 503 538 známu zlučenie PF 1022A vzorca (IIIa), v ktorom R¹ znamená benzylovú skupinu a R² znamená vodíkový atóm



(IIIa).

Okrem toho je možné ako depsipeptidy uviesť zlúčeniny, známe z WO 93/19053 a EP-A1 0 634 408.

Obzvlášť je možné ako depsipeptidy uviesť zlúčeniny známe z WO 93/19053 a EP-A1 0 634 408, nasledujúceho vzorca (IIIb), v ktorom R^1 znamená R^3 substituovanú benzylovú skupinu:



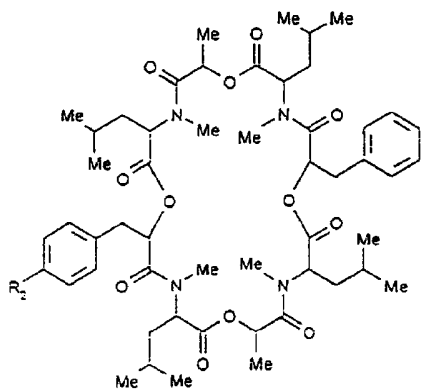
(IIIb),

v ktorom

R^2 a R^3 znamenajú N-morfolinylovú skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu alebo dimetylaminoskupinu.

Ďalej je možné ako depsipeptidy uviesť zlúčeniny, známe z WO 94/19334.

Obzvlášť je možné ako depsipeptidy uviesť zlúčeniny, známe z WO 94/19334 nasledujúceho vzorca (IIIc), v ktorom znamená R^1 benzylovú skupinu:



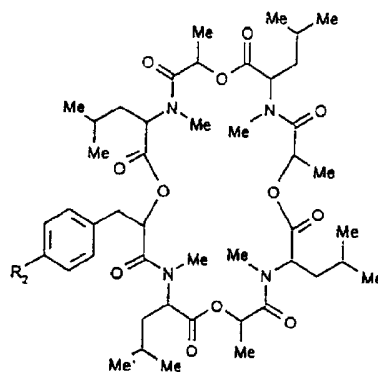
(IIIc),

pričom

R^2 znamená hydroxyskupinu, metoxyskupinu alebo terc.-butoxyskupinu.

Konečne je možné ako depsipeptidy menovať zlúčeniny, známe z WO 95/07272.

Najmä je možné ako depsipeptidy uviesť zlúčeniny známe z WO 95/07272, nasledujúceho vzorca (III'd), v ktorom znamená R^1 metylovú skupinu:

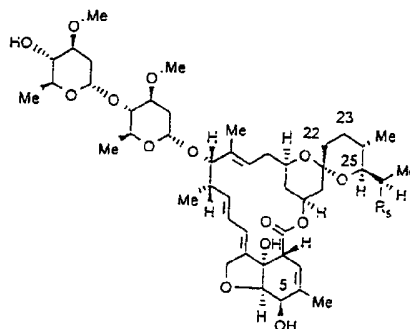


(III'd),

pričom

R^2 znamená metoxyskupinu, dimetylaminoskupinu alebo N-morfolinylovú skupinu.

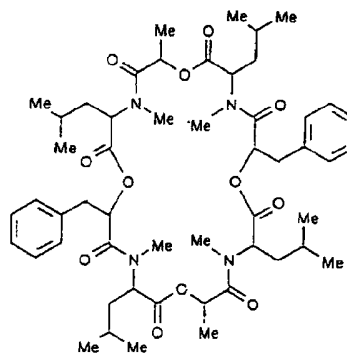
Vo väčšine výhodných zložení endoparazitických prostriedkov podľa predloženého vynálezu sa ako kombinční partneri podľa predloženého vynálezu navzájom kombinujú 22,23-dihydroavermektíny B_{1a}/B_{1b} (ivermektíny $B_{1a'}/B_{1b'}$) všeobecného vzorca (Ia) z triedy makrocyclických laktónov



(Ia),

v ktorom

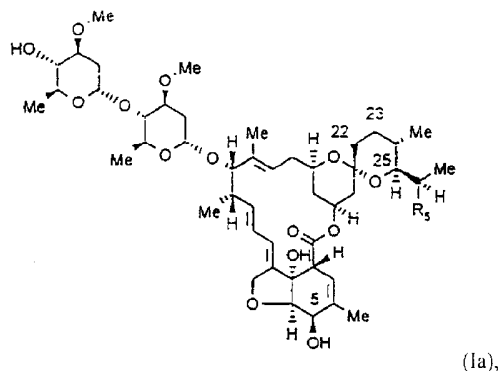
R^5 znamená metylovú skupinu alebo etylovú skupinu, s cyklickým depsipeptidom PF 1022A vzorca (IIIa)



(IIIa)

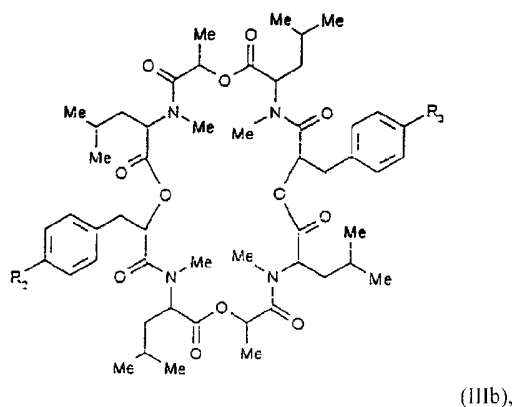
pripadne za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu, v synergicky pôsobiacich pomeroch.

V ďalšom špeciálne výhodnom zložení endoparazitických prostriedkov podľa predloženého vynálezu sa ako kombinační partneri podľa predloženého vynálezu vzájomne kombinujú 22,23-dihydroavermektíny B_{1a}/B_{1b} (ivermektíny B_{1a}/B_{1b}) všeobecného vzorca (Ia) z triedy makrocyclických laktónov



v ktorom

R⁵ znamená metylovú skupinu alebo etylovú skupinu, s cyklickým depsi-peptidom vzorca (IIIb)



v ktorom

R² a R³ znamenajú N-morfolinyllovú skupinu, pripadne za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu, v synergicky pôsobiacich pomeroch.

Podľa predloženého vynálezu sa môžu zlúčeniny vzorca (I), (II) a (III) tiež kombinovať s dvoma alebo viacerými uvedenými účinnými látkami, pripadne za prítomnosti praziquantelu alebo epsiprantelu.

Endoparazitická účinnosť kombinácií účinných látok podľa predloženého vynálezu je podstatne vyššia, ako by bolo možné očakávať z účinkov jednotlivých komponentov. Použitím týchto kombinácií je preto možné redukovávať aplikované množstvá jednotlivých komponentov. Ich použitie teda prináša ekonomické a ekologické výhody.

Prostriedky podľa predloženého vynálezu sú vhodné pri dobrej toxicite pre teplokrvných na hubenie endoparazitov, ktorí sa vyskytujú u ľudí a pri chove a pestovaní zvierat, ako sú chovné zvieratá, úžitkové zvieratá, zvieratá v zoológických záhradách, laboratórne a pokusné zvieratá a zvieratá chované pre potechu. Sú pritom účinné proti všetkým alebo jednotlivým vývojovým štádiám škodcov, ako i proti rezistentným a normálne citlivým druhom. Hubením patogénnych endoparazitov sa majú potlačiť ochorenia, prípady

úmrtia a zníženie výkonu (napríklad pri produkcii mäsa, mlieka, vlny, kože, vajec, medu a podobne), takže použitím účinných látok je umožnené hospodárnejšie a jednoduchšie využitie zvierat.

K patogénnym endoparazitom sa rátajú Cestody, Trematody, Nematody a Acantocephaly, najmä:

Z triedy Pseudophyllidea napríklad: Diphylobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp. a Diphlogonoporus spp.

Z triedy Cyclophyllidea napríklad: Mesocoestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosoma spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp. a Diplopilidium spp.

Z podtriedy Monogenea napríklad: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp. a Polystoma spp.

Z podtriedy Digenea napríklad: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austroilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fiscoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytremia spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp. a Metagonimus spp.

Z triedy Enoplida napríklad: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp. a Trichinella spp.

Z triedy Rhabditia napríklad: Micronema spp. a Strongyloides spp.

Z triedy Strongylida napríklad: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyaloccephalus spp., Cylindropharynx spp., Poterostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chbertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Gilaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp. a Ollulanus spp.

Z triedy Oxyurida napríklad: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspicularis spp. a Heterakis spp.

Z triedy Ascaridia napríklad: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Tarascaris spp., Anisakis spp. a Ascariida spp.

Z triedy Spirurida napríklad: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp. a Dracunculus spp.

Z triedy Filariida napríklad: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp. a Onchocerca spp.

Z triedy Gigantorhynchida napríklad: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp. a *Prosthenorhynchis* spp.

K chovným a úžitkovým zvieratám patria cicavce, ako sú napríklad kravy, kone, ovce, prasce, kozy, ťavy, vodné byvoly, osly, králiky, daniely, soby a kožuštinové zvieratá, ako sú norky, činčily a mývaly, ďalej vtáky, ako sú napríklad kurence, husi, morky a kačice, sladkovodné a morské ryby ako sú napríklad pstruhy, kapre a úhory a tiež plazy a hmyz, napríklad včely a priadka morušová.

K laboratórnym a pokusným zvieratám patria myši, krysy, morčence, škrečky, psy a mačky.

K zvieratám, chovaným pre potechu, patria psy a mačky.

Aplikácia účinných látok sa môže vykonávať tak profylakticky, ako tiež terapeuticky.

Aplikácia účinných látok sa vykonáva priamo alebo vo forme vhodných prípravkov enterálne, parenterálne, dermálne, nasálne, spracovaním okolia alebo pomocou tvarových telies, obsahujúcich účinnú látku, ako sú napríklad prúžky, doštičky, pásy, obojky, ušné známky, pásy na končatiny a značkovacie zariadenia.

Enterálna aplikácia účinnej látky sa vykonáva napríklad orálne vo forme práškov, tabletiiek, kapsúl, pást, nápojov, granulátov, orálne aplikovateľných roztokov, suspenzií alebo emulzií, boli, medikovaného krmiva alebo pitnej vody. Dermálna aplikácia sa vykonáva napríklad formou máčania (dippen), postrekovania (sprej) alebo polievania (pour-on a spot-on). Parenterálna aplikácia sa vykonáva formou injekcií (intramuskulárne, subkutánne, intravenózne, intraperitoneálne) alebo implantátmi.

Ako vhodné prípravky je možné uviesť:

Roztoky, ako sú injekčné roztoky, orálne roztoky, koncentráty na orálnu aplikáciu po zriedení, roztoky na použitie na kožu alebo v telesných dutinách, polievacie prípravky a želé.

Emulzie a suspenzie na orálnu alebo dermálnu aplikáciu, ako i pre injekcie, polopevné prípravky.

Prípravky, pri ktorých je účinná látka zabudovaná v masťovom základe alebo v emulznom základe olej vo vode alebo voda v oleji.

Pevné prípravky, ako sú prášky, premixy alebo koncentráty, granuláty, pelety, tabletky, boli, kapsuly, aerosóly a inhaláty, tvarované telesá s obsahom účinnej látky.

Injekčné roztoky sa aplikujú intravenózne, intramuskulárne a subkutánne.

Injekčné roztoky sa vyrobia tak, že sa účinná látka rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle a pridajú sa eventuálne prísady, ako sú látky sprostredkujúce rozpúšťanie, kyseliny, bázy, pufrovacie soli, antioxidanty a konzervačné prostriedky. Získané roztoky sa potom sterilne filtrujú a plnia.

Ako rozpúšťadlá je možné uviesť fyziologicky prijateľné rozpúšťadlá, ako je napríklad voda, alkoholy, ako je etylalkohol, butylalkohol, benzylalkohol, glycerol, propylénglykol a ďalej polyetylénglykoly, N-metyl-pyrolidón a ich zmesi.

Účinné látky sa môžu prípadne tiež rozpustiť vo fyziologicky prijateľných rastlinných alebo syntetických olejoch, ktoré sú pre injekcie vhodné.

Ako prostriedky uľahčujúce rozpúšťanie je možné uviesť rozpúšťadlá, ktoré podporujú rozpúšťanie účinnej látky v hlavnom rozpúšťadle alebo bránia jej vyzrážaniu. Ako príklady možno uviesť polyvinylpyrolidón, polyoxyetylovaný ricínový olej a polyoxyetylovaný sorbitanester.

Konzervačné činidlá sú napríklad benzylalkohol, trichlórbutanol, estery kyseliny p-hydroxybenzoovej a n-butylalkohol.

Orálne roztoky sa používajú priamo. Koncentráty sa orálne aplikujú po predchádzajúcom nariadení na požadovanú koncentráciu. Orálne roztoky a koncentráty sa vyrábajú rovnako, ako je opísané pri injekčných roztokoch, môže sa však vypustiť sterilná práca.

Roztoky na aplikáciu na kožu sa nakvapávajú, natierajú, vtierajú, nastrekujú, alebo rozprašujú. Tieto roztoky sa vyrobia rovnako, ako je opísané pri injekčných roztokoch.

Pri výrobe môže byť výhodné pridávanie zahusťovacieho činidla. Ako zahusťovacie činidlá je možné uviesť anorganické zahusťovacie činidlá, ako sú bentonity, kolidná kyselina kremičitá alebo monostearát hlinitý, alebo organické zahusťovacie činidlá, ako sú deriváty celulózy, polyvinylalkoholy a ich kopolyméry, akryláty a metakryláty.

Gély sa nanášajú alebo natierajú na kožu alebo sa vnášajú do telesných dutín. Tieto gély sa vyrobia tak, že sa pripravujú roztoky postupom opísaným pri injekčných roztokoch a zmiešajú sa s takým množstvom zahusťovacieho činidla, že vznikne číra hmota s masťou podobnou konzistenciou. Ako zahusťovacie činidlá sa používajú činidlá, ktoré sú uvedené.

Prostriedky na nalievanie sa nalejú alebo nastriekajú na ohraničené oblasti kože, pričom účinná látka prenikne kožou a systemicky pôsobí.

Prostriedky na nalievanie sa vyrobia tak, že sa účinná látka rozpustí, suspenduje alebo emulguje vo vhodnom pre kožu prijateľnom rozpúšťadle alebo zmesi rozpúšťadiel. Prípadne sa môžu pridať ďalšie pomocné látky, ako sú farbivá, resorpciu podporujúce látky, antioxidanty, ochranné prostriedky proti svetlu a látky sprostredkujúce priľnavosť.

Ako rozpúšťadlá je možné uviesť vodu, alkanoly, glykoly, polyetylénglykoly, glycerol, aromatické alkoholy, ako je napríklad benzylalkohol, fenyletylalkohol alebo fenoxetylalkohol, estery, ako je napríklad etylester kyseliny octovej, butylester kyseliny octovej a benzylester kyseliny benzoovej, étery, ako sú napríklad alkylénglykolalkylétery, ako dipropylénglykolmonometyléter a dietylénglykolmonobutyléter, ketóny, ako je napríklad acetón a metyletylketón, aromatické a/alebo alifatické uhlíkovodíky, rastlinné alebo syntetické oleje, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrolidón a 2,2-dimetyl-4-oxy-metylén-1,3-dioxolan.

Farbivá sú všetky farbivá, prípustné na použitie na zvieratách, ktoré sa dajú rozpustiť alebo suspendovať.

Ako resorpciu podporujúce látky je možné uviesť napríklad dimetylsulfoxid, oleje, ako je izopropylmyristát a dipropylénglykolpelargonát, silikónové oleje, estery mastných kyselín, triglyceridy a mastné alkoholy.

Antioxidanty sú siričitany alebo meta-hydrogensiričitany, ako je meta-hydrogensiričitan draselný, kyselina askorbová, butylhydroxytoluén, butylhydroxyanizol alebo tokoferol.

Ako látku chrániacu proti svetlu možno napríklad uviesť kyselinu novantisolovú.

Látky sprostredkujúce priľnavosť sú napríklad deriváty celulózy, deriváty škrobu, polyakryláty, prírodné polyméry, ako sú algináty alebo želatína.

Emulzie sa môžu aplikovať orálne, dermálne alebo ako injekcie.

Emulzie sú buď typu voda v oleji alebo typu olej vo vode.

Uvedené emulzie sa vyrobia tak, že sa účinná látka rozpustí buď v hydrofóbnej alebo v hydrofilnej fáze a táto sa homogenizuje pomocou vhodných emulgátorov a prípadne ďalších pomocných látok, ako sú farbivá, resorpciu podporujúce látky, konzervačné látky, antioxidanty, ochranné lát-

ky proti svetlu a viskozitu zvyšujúce látky, s rozpúšťadlom druhej fázy.

Ako hydrofóbne fázy (oleje) je možné uviesť parafínové oleje, silikónové oleje, prírodné rastlinné oleje, ako je napríklad sezamový olej, mandľový olej a ricínový olej, syntetické glyceridy, ako je biglycerid kyseliny kaprylovej a kaprinovej, zmesi triglyceridov s rastlinnými masnými kyselinami s dĺžkou reťazca s 8 až 12 uhlíkovými atómami alebo inými špeciálne zvolenými prírodnými masnými kyselinami, zmesi parciálnych glyceridov nasýtených alebo nenasýtených, eventuálne tiež hydroxylové skupiny obsahujúcich masných kyselín alebo monoglyceridy a diglyceridy masných kyselín s 8 až 10 uhlíkovými atómami.

Ďalej možno uviesť estery masných kyselín, ako je napríklad etylstearát, di-n-butyryladipát, hexylester kyseliny laurínovej, dipropylénglykolpelargonát, estery rozvetvených masných kyselín so strednou dĺžkou reťazca s nasýtenými masnými alkoholmi so 16 až 18 uhlíkovými atómami, izopropylmyristát, izopropylpalmitát, estery kyseliny kapryl/kaprinovej s nasýtenými masnými alkoholmi s dĺžkou reťazca 12 až 18 uhlíkových atómov, oleylester kyseliny olejovej, decylester kyseliny olejovej, etyloleát, etylester kyseliny mliečnej, voskovité estery masných kyselín, ako je umelý tuk masnej žľazy kačíc, dibutyltalát, diizopropylester kyseliny adipovej, zmesi uvedených esterov a podobne.

Tiež je možné uviesť masné alkoholy, ako je izotridentylalkohol, 2-oktyldodecylalkohol, cetylstearylalkohol alebo oleylalkohol a masné kyseliny, ako je napríklad kyselina olejová alebo jej zmesi.

Ako hydrofilnú fázu možno uviesť: vodu a alkoholy, ako je napríklad propylénglykol, glycerol, sorbitol a ich zmesi.

Ako emulgátory sa používajú: neiónogénne tenzidy, napríklad polyoxyetylovaný ricínový olej, polyoxyetylovaný sorbitanmonooleát, sorbitanmonostearát, glycerolmonostearát, polyoxyetylstearát alebo alkylfenolpolyglykoléter, amfolytické tenzidy, ako je napríklad di-Na-N-lauryl-beta-aminodipropionát alebo lecitín, aniónaktívne tenzidy, ako je napríklad Na-laurylsulfát, étersulfáty masných alkoholov alebo monoctanolamínová soľ esterov kyseliny mono/dialkylpolyglykoléroro-fosforečnej, kationaktívne tenzidy, ako je napríklad cetyltrimetylamóniumchlorid.

Ako ďalšie pomocné látky sa môžu použiť viskozitu zvyšujúce a emulziu stabilizujúce látky, ako je napríklad karboxymetylcelulóza, metylcelulóza a iné deriváty celulózy a škrobu, polyakryláty, algináty, želatína, arabská guma, polyvinylpyrolidón, polyvinylalkohol, kopolyméry z metylvinyléteru a anhydridu kyseliny maleínovej, polyetylénglykoly, vosky, koloidná kyselina kremičitá alebo zmesi uvedených látok.

Suspenzie sa môžu aplikovať orálne, dermálne alebo ako injekcie. Vyrobia sa tak, že sa účinná látka suspenduje v nosnej kvapaline, prípadne za prídavku ďalších pomocných látok, ako sú zmáčadlá, farbivá, resorpciu podporujúce látky, konzervačné látky, antioxidanty, ochranné činidlá proti pôsobeniu svetla a podobne.

Ako nosné kvapaliny je možno použiť všetky homogénne rozpúšťadlá a zmesi rozpúšťadiel.

Ako zmáčadlá (dispergačné činidlá) je možné uviesť už uvedené tenzidy.

Ako ďalšie pomocné látky sa môžu použiť látky už uvedené.

Polopevné prípravky sa môžu aplikovať orálne alebo dermálne. Odlišujú sa od opísaných suspenzií a emulzií iba svojou vyššou viskozitou.

Na výrobu pevných prípravkov sa účinná látka zmieša s vhodným nosičom, prípadne za prídavku pomocných látok a prevedie sa na požadovanú formu.

Ako nosiče je možné uviesť všetky fyziologicky prijateľné pevné inertné látky. Samy osebe slúžia anorganické a organické látky. Anorganické látky sú napríklad chlorid sodný, uhličitan, ako je uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan, oxid hlinitý, kyselina kremičitá, ílové zeminy, zrážaný alebo koloidný oxid kremičitý alebo fosforečnany.

Organické látky sú napríklad cukor, celulóza, živiny a krmivá, ako je sušené mlieko, živočišna múčka a obilná múka alebo šrot, alebo škrob.

Pomocné látky sú konzervačné činidlá, antioxidanty, farbivá a podobne, ktoré už boli uvedené.

Ďalšími pomocnými látkami sú mazivá, ako je napríklad stearát horečnatý, kyselina stearová, mastenec a bentonit, rozpadanie podporujúce látky, ako sú škroby alebo priedeň zosieťovaný polyvinylpyrolidón, spojivá, ako je napríklad škrob, želatína alebo lineárny polyvinylpyrolidón, ako i suché spojivá, ako je mikrokryštalická celulóza.

Účinné látky sa môžu v prípravkoch vyskytovať tiež v zmesi so synergistami alebo s inými účinnými látkami, pôsobiacimi proti patogénnym endoparazitom. Takéto účinné látky sú napríklad L-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo-2-tiazol, benzimidazolkarbamát alebo pyrantel.

Prípravky vhodné na aplikáciu obsahujú účinnú látku v koncentráciách 10 ppm až 20 % hmotnostných, výhodne 0,1 až 10 % hmotnostných.

Prípravky, ktoré sa pred použitím riedia, obsahujú účinnú látku v koncentracii 0,5 až 90 % hmotnostných, výhodne 5 až 50 % hmotnostných.

Všeobecne sa ukázalo ako výhodné na dosiahnutie účinných výsledkov používať asi 10 až 100 mg zmesi účinnej látky na jeden kilogram telesnej hmotnosti za deň, výhodne 10 až 50 mg zmesi účinných látok.

V endoparazitických prostriedkoch podľa predloženého vynálezu sa v prípade použitia u psov, chovaných pre potechu, udržiava všeobecne pomer makrocyclických laktónov k depsipeptidom 1 : 500 až 1000, výhodne 1 : 500 až 850 a celkom obzvlášť výhodne 1 : 500.

Ďalej sa v endoparazitických prostriedkoch podľa predloženého vynálezu v prípade použitia u mačiek, chovaných pre potechu, udržiava všeobecne pomer makrocyclických laktónov k depsipeptidom 1 : 150 až 500, výhodne 1 : 150 až 350 a celkom obzvlášť výhodne 1 : 150 až 200.

Konečne sa v endoparazitických prostriedkoch podľa predloženého vynálezu v prípade použitia u úžitkových zvierat udržiava všeobecne pomer makrocyclických laktónov k depsipeptidom 1 : 20 až 400, výhodne 1 : 20 až 250 a celkom obzvlášť výhodne 1 : 20 až 50.

V zmysle predloženého vynálezu môžu endoparazitické prostriedky obsahovať okrem aspoň jedného makrocyclického laktónu a depsipeptidu tiež praziquantel alebo epsiprantel. V týchto prípadoch sa všeobecne v tejto kombinácii podľa predloženého vynálezu použije hmotnostný pomer makrocyclického laktónu k praziquantelu alebo epsiprantelu, ktorý zodpovedá pomeru s depsipeptidom.

Príklady uskutočnenia výsledku

Príklad A

Test na nematódy in vivo

Nematospiroides dubius u myší

Myši sa experimentálne infikujú nematódmi druhu Nematospiroides dubius. Kvôli infekcii sa myšiam aplikuje orálne 60 filariformných lariev Nematospiroides dubius.

Po uplynutí prepatentnej doby sa 12. deň po infekcii aplikujú zvieratám orálne suspendované účinné látky. Stanovenie účinnosti:

Selekcia myší sa vykonáva 20. deň po infekcii. Vyčíslenie adultných parazitov v duodéme sa vykonáva pomocou kompresória. Úspech ošetrovania v spracovanej skupine sa udáva v pomere k neošetrenej kontrolnej skupine.

V nasledujúcich tabuľkách A a B je uvedený účinok kombinácie proti Nematospiroides dubius u myší.

Tabuľka A

Účinok kombinácie PF 1022 A a ivermektínu B_{1a}/B_{1b} proti Nematospiroides dubius u myší po orálnej aplikácii

Účinná látka a množstvo (mg/kg)	redukcia (%)
PF 1022 A	50,0
Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	0,1
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	50,0 0,1
PF 1022 A	25,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	25,0 0,1

Tabuľka B

Účinok kombinácie PF 1022 A a ivermektínu B_{1a}/B_{1b} za prítomnosti praziquantelu proti Nematospiroides dubius u myší po orálnej aplikácii

Účinná látka a množstvo (mg/kg)	redukcia (%)
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 10,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 5,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 1,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 10,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 5,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 1,0

Príklad A

Test na nematódy in vivo

Heterakis spumosa u myší

Myši sa experimentálne infikujú nematódmi druhu Heterakis spumosa. Kvôli infekcii sa myšiam aplikuje orálne 90 embryonálnych vajíčok Heterakis spumosa.

Po prebehnutí prepatentnej doby sa 46. deň po infekcii aplikujú zvieratám orálne suspendované účinné látky. Stanovenie účinnosti:

Selekcia myší sa vykonáva 54. deň po infekcii. Vyčíslenie adultných parazitov v colone a caecume sa vykonáva mikroskopicky. Úspech ošetrovania v spracovanej skupine sa udáva v pomere k neošetrenej kontrolnej skupine.

V nasledujúcich tabuľkách C a D je uvedený účinok kombinácie proti Heterakis spumosa u myší.

Tabuľka C

Účinok kombinácie PF 1022 A a ivermektínu B_{1a}/B_{1b} proti Heterakis spumosa u myší po orálnej aplikácii

Účinná látka a množstvo (mg/kg)	redukcia (%)
PF 1022 A	50,0
Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	0,1
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	50,0 0,1
PF 1022 A	25,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	25,0 0,1
PF 1022 A	10,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	10,0 0,1
PF 1022 A	5,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b}	5,0 0,1

Tabuľka D

Účinok kombinácie PF 1022 A a ivermektínu B_{1a}/B_{1b} za prítomnosti praziquantelu proti Heterakis spumosa u myší po orálnej aplikácii

Účinná látka a množstvo (mg/kg)	redukcia (%)
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 10,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 5,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 1,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 10,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 5,0
PF1022 A + Ivermectín B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 1,0

Príklad C

Test na nematódy in vivo

Ancylostoma caninum u psov

Šteňatá beaglov sa experimentálne infikujú červami druhu Ancylostoma caninum. Kvôli infekcii sa psom aplikujú orálne A. caninum ako 250 L₃-lariev.

Po prebehnutí preparačnej doby (alebo pri dôkaze účinnosti lariev počas preparačnej doby) sa aplikujú účinné látky ako čisté účinné látky v želatínových kapsulách orálne.

Účinnosť sa stanovuje pomocou dvoch metód:

1. Vyčíslenie z trusu odobratých vajíčok červov pred aplikáciou a po aplikácii
2. Percentuálna účinnosť v kritickom teste podľa vzorca:

$$\% \text{ účinnosti} = \frac{\text{odchádzaj. červy po aplikácii}}{\text{odchádzaj. červy po aplikácii a zvyšné červy}} \times 100$$

V nasledujúcej tabuľke E je uvedený účinok kombinácie proti Ancylostoma caninum u psov.

Tabuľka E

Účinná látka a množstvo (mg/kg)	redukcia (%)
PF 1002 A	100
	0
Ivermectin B ₁ /B _{1b}	100
	0
PF 1022 A +	0
Ivermectin	>80

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Endoparazitické prostriedky, ktoré obsahujú aspoň jeden avermektín, 22,23-dihydroavermektín B₁ - ivermektíny alebo milbemycín z triedy makrocyclických laktónov v kombinácii s cyklickými depsipeptidmi, pozostávajúcimi z aminokyselín a hydroxykarboxylových kyselín ako základných stavebných prvkov kruhu a so 6 až 30 atómami v kruhu.

2. Endoparazitické prostriedky podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c e s a t ý m**, že dodatočne obsahujú praziquantel alebo epsiprantel.

Koniec dokumentu