

Семснoв Сергей Вячеславoвич

**НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ИВЕРМЕКТИНА, ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЖИВОТНЫХ**

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук



Работа выполнена в отделе качества и стандартизации лекарственных средств для животных и биологически-активных препаратов Федерального государственного учреждения «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГУ «ВГНКИ»), Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор) Министерства сельского хозяйства Российской Федерации и ЗАО «НИТА-ФАРМ» г.Саратов.

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор
Советкин Станислав Васильевич

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Новик Тамара Самуиловна (ВИГНС)

доктор биологических наук, профессор
Преображенский Сергей Николаевич (МГА ВМ и Б)

Ведущая организация: Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии (РАСХН)

Защита диссертации состоится «19» марта 2009 года в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.011.01 в Федеральном государственном учреждении «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГУ «ВГНКИ»).
Адрес: Россия, 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «ВГНКИ».

Автореферат разослан «12» 02 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат ветеринарных наук, доцент
заслуженный ветеринарный врач РФ

 Ю.А.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Практически важной проблемой в ветеринарии по прежнему остается профилактика и лечение паразитарных болезней сельскохозяйственных животных, которые наносят значительный экономический ущерб. Он складывается не только из падежа животных и птиц, но и снижения мясной, молочной и яичной продуктивности, ухудшения качества шкур (Сафиуллин Р.Т., 1992; Волков Ф.А., Апалькин В.А., 1995; Абрамов В.Е., 2000; Сидоркин В.А., 2002).

Наукой и практикой накоплен значительный опыт применения в животноводстве различных антигельминтиков и противопаразитарных средств. Они относятся к различным классам соединений и, как правило, обладают эффективностью против узкого круга паразитов. Большинство из них далеко не безвредны для организма животных и небезупречны в экологическом отношении.

В последние годы разработаны и предложены к применению новые противопаразитарные препараты, которые обладают широким спектром действия против многих эндо- и эктопаразитов животных и птиц. К числу таких препаратов относится ивермектин, который является высокоэффективным лечебным средством против нематод и эктопаразитов (Miller T.W. et.al., 1979; Campbell W.C., et.al., 1984; Campbell W.C. 1989). Однако, инъекционные препараты на основе ивермектина, в которых в качестве растворителя используются такие вещества как глицероформаль, пропиленгликоль и поливинилпирролидон имеют ряд недостатков. Эти лекарственные формы обладают высокой вязкостью, что затрудняет инъекцию, вызывает раздражение и другие реакции в месте введения, а в результате преципитации ивермектина в тканях могут оказывать токсическое действие на организм животных.

С развитием нового научного направления в фармации – нанотехнологии появилась уникальная возможность конструирования новых лекарственных форм, основой которых являются микроколлоиды, мицеллы, липосомы и микроэмульсии (Kwon G.S., 2003; Goodsell D.S., 2004). Основываясь на этих исследованиях, стало возможным создание новой лекарственной формы ивермектина, удобной в применении, не токсичной в терапевтических дозах и эффективной против эндо- и эктопаразитов даже после однократного применения препарата.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Целью данной работы является разработка новой эффективной и экологически безопасной лекарственной формы противопаразитарного средства на основе ивермектина для борьбы с эндо- и эктопаразитами животных. Для достижения поставленной цели нами решались следующие задачи:

- разработать и стандартизировать новую лекарственную форму противопаразитарного препарата на основе ивермектина с целью повышения его эффективности, увеличения биодоступности и снижения токсичности;
- разработать требования к оценке качества новой лекарственной формы противопаразитарного препарата на основе ивермектина;
- изучить фармакотоксикологические свойства новой лекарственной формы противопаразитарного препарата на основе ивермектина в опытах на лабораторных животных;
- определить фармакокинетические параметры и сроки выведения ивермектина из организма животных после применения новой лекарственной формы противопаразитарного препарата на основе ивермектина;
- изучить влияние новой лекарственной формы противопаразитарного препарата на физиологическое состояние сельскохозяйственных животных;
- установить терапевтическую эффективность новой лекарственной формы противопаразитарного препарата в производственных условиях при гельминтозах и архапноэтомозах сельскохозяйственных животных.



НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые разработана новая микроколлоидная (мицеллярная) лекарственная форма противопаразитарного препарата для парентерального введения, содержащая в качестве действующих веществ ивермектин и токоферола ацетат (витамин Е) – препарат Ивермек. Научная новизна подтверждена патентами Российской Федерации № 2162699 от 10 февраля 2001 года и ЕАП № 00268 от 29 августа 2002 года.

Изучены физико-химические, фармакотоксикологические свойства препарата Ивермек и определена его терапевтическая эффективность при лечении паразитарных болезней крупного рогатого скота, овец и свиней.

Экспериментально доказано, что микроколлоидная форма комбинации ивермектина и токоферола ацетата повышает биодоступность препарата и одновременно снижает его отрицательное влияние на организм животных.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ВНЕДРЕНИЕ. В результате проведенных исследований разработана и предложена для ветеринарии новая эффективная лекарственная форма ивермектина – препарат Ивермек для лечения гельминтозов и арахноэнтомозов сельскохозяйственных животных. Разработаны методы контроля качества препарата Ивермек и установлен срок его годности при хранении. Определены оптимальные дозы для лечения и профилактики нематодозов, саркоптоидозов и энтомозов крупного рогатого скота, овец и свиней; установлены сроки возможного использования в пищу мяса и субпродуктов после применения сельскохозяйственным животным препарата Ивермек.

По результатам исследований разработаны:

- технические условия на препарат Ивермек 9333-017-34214729-04 (утверждено Департаментом ветеринарии Минсельхоза РФ 15 апреля 2004 г);

- наставление №13-3-04/0919 по применению препарата Ивермек при паразитарных болезнях сельскохозяйственных животных (утверждено Департаментом ветеринарии Минсельхоза РФ 15 апреля 2004 г).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

- дано теоретическое обоснование создания новой лекарственной формы противопаразитарного средства на основе ивермектина для борьбы с эндо- и эктопаразитами животных;

- фармакотоксикологические свойства препарата Ивермек;

- фармакокинетические параметры и сроки выведения ивермектина из организма животных после применения препарата;

- влияние препарата на физиологическое состояние животных;

- противопаразитарная эффективность препарата Ивермек при гельминтозах, акарозах и энтомозах крупного и мелкого рогатого скота, свиней и лошадей.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Материалы диссертационной работы доложены на следующих научно-практических конференциях:

1. Международной научной конференции, посвященной 70-летию образования зооинженерного факультета (Казань, 2000 г.);

2. Международной конференции, посвященной 30-летию Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии "Теоретические и практические аспекты возникновения и развития болезней животных и защита их здоровья в современных условиях" (Воронеж, 2000 г.);

3. Научно-практической конференции, посвященной 55-летию Краснодарской НИВС "Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии" (Краснодар, 2001 г.);

4. I-го Международного конгресса "Биотехнология – состояние и перспективы развития" (Москва, 2002 г.);

5. Международной научно-практической конференции: "Актуальные проблемы ветеринарной медицины мелких домашних животных" (Саратов, 2002г);

6. Научной конференции "Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями" (Москва, ВИГИС, 2003; 2004 гг.);

7. Препарат демонстрировался на ВВЦ России, а также на международных выставках во многих городах России (Москве, Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде, Воронеже, Липецке, Орле, Казани, Уфе, Екатеринбурге, Омске, Новосибирске, Краснодаре и Ставрополе) и ближнего зарубежья (Киеве, Донецке, Алма-Ате).

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из них 7 в журнале «Ветеринария», в которых изложены основные положения и выводы по изучаемым вопросам, получен 1 патент РФ, 1 патент ЕАП и подана заявка на получение международного патента.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 6 графиками, состоит из обзора литературы, материалов и методов работы, собственных исследований, включающих 6 разделов, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы из 313 источников, в том числе 163 отечественных и 150 иностранных авторов.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в период с 1998 по 2004 гг. в лабораториях ФГУ ВГНКИ, ЗАО «Нита-Фарм» (г. Саратов), Саратовском ГМУ и на базе участковых ветеринарных лечебниц и животноводческих хозяйств Российской Федерации, Казахстана и Кыргызстана.

При изучении нового антипаразитарного лекарственного средства использовали продуктивных (крупный и мелкий рогатый скот, свиней) и лабораторных животных (мышей, крыс, морских свинок и кроликов).

Для разработки новой лекарственной формы необходимо было изучить возможность изменения фармакологических свойств ивермектина при использовании различных вспомогательных веществ, разрешенных к применению в инъекционных растворах, и подобрать их оптимальное соотношение. Этапы разработки представлены в схеме 1.

Схема 1. Этапы разработки лекарственной формы препарата



Методологические подходы к разработке технологии и оптимизации состава препарата Ивермек

Разработка ЛФ на микроколлоидной (мицеллярной) основе включает в себя следующие этапы:

1. Подбор ПАВ по критериям: токсичности, солюбилизующей способности и стоимости;
2. Подбор соразворителя (со-ПАВ) по критерию растворимости ДВ;
3. Исследования концентрационных пределов устойчивости системы ПАВ/ДВ/Н₂О/[со-ПАВ];
4. Составление соотношений компонентов мицеллярной системы, обеспечивающих оптимум ее устойчивости при различных температурах и рН;
5. Исследование стабильности ДВ в перспективных вариантах лекарственной формы методом ускоренного старения;
6. Определение оптимального состава лекарственной формы и исследование ее токсикологических свойств на лабораторных животных.

7. Изучение эффективности применения новой лекарственной формы ивермектина для профилактики и лечения паразитарных болезней продуктивных животных.

Для решения задачи по оптимизации состава ЛФ (этапы 3 и 4) был применен метод планирования многофакторного эксперимента (Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В., 1971).

После разработки оптимального состава ЛФ проведены исследования по определению ее фармакотоксикологических свойств в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи.

Стандартизация и контроль качества препарата Ивермек проводили согласно положениям Государственной Фармакопеи XI: температура кипения и замерзания; кинематическая вязкость; дисперсность; плотность; рН; внешний вид и окраска раствора; стерильность и пирогенность.

Стабильность препарата определяли согласно «Временной инструкции Министерства здравоохранения СССР и Министерства медицинской промышленности по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре, И-42-2—82», (Москва, 1983).

Острую токсичность препарата изучали на основании «Методических рекомендаций по изучению общетоксического действия фармакологических веществ», утвержденных Минздравом РФ 29 декабря 1997 года методом пробитанализа, предложенного Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З.Рота с определением ЛД₀, ЛД₁₆, ЛД₅₀, ЛД₈₄ и ЛД₁₀₀.

Под опытом находилось 80 нелинейных белых мышей (самцы, масса 21-23 г) и 48 белых крыс массой 190-230 г. Ивермек вводили в желудок (перорально) и внутрибрюшинно (интраперитонеально) в дозах от 1,5 до 4 мл (15-40 мг /кг массы тела). Каждую из 4-х доз препарата вводили однократно и испытывали на группе из 10 животных.

Крысам (по 6 голов в группе) препарат вводили однократно теми же способами в дозах от 20 до 80 мг/кг массы тела (по д.в.).

Наблюдение за физиологическим состоянием животных, состоянием шерстного покрова, подвижностью и чувствительностью к внешним раздражителям проводили до и в течение 7 суток после введения Ивермека.

Токсическое действие препарата оценивали по следующим клиническим признакам: снижению двигательной активности, атаксии, тремору, угнетению дыхания. Гибель животных наступала в течение первых трех суток после введения препарата.

Субхроническую токсичность изучали на молодняке продуктивных животных (поросята). Препарат Ивермек вводили внутримышечно в дозе 0,7 мг д.в./кг массы тела (двукратное превышение терапевтической дозы), пятикратно с интервалом трое суток. Животным контрольной группы вводили используемый в Ивермеке растворитель. После последнего введения препарата наблюдение проводили в течение 15-ти суток. В период опыта учитывали у животных потребление корма и воды, состояние кожного покрова и слизистых оболочек, поведение, весовые показатели; исследовали функциональное со-

стоянные сердечно-сосудистой и дыхательной систем; определяли гематологические показатели крови.

Влияние препарата на антитоксическую функцию печени определяли по методике, основанной на длительности гексаналового сна, на белых крысах (Е.В.Арзамасцев, Т.А.Гуськова и др., 1997).

Изучение эмбриотоксичности и тератогенности Ивермека проводили в соответствии с «Методическими указаниями по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию», одобренных Минздра-вом СССР 10 января 1986 г.

Иммунотоксические свойства препарата определяли по его влиянию на Т- и В-клеточное звено иммунитета. Оценку Т-клеточного звена иммунитета проводили по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по методике, описанной В.М.Манько (1989), и динамике аутологичных розеткообразующих клеток (ауто-РОК) по Jondal et al. (1972). Оценку В-клеточного звена иммунной системы определяли путем выявления антителообразующих клеток (АОК) по методу Canning-ham (1965), кинетики В-лимфоцитов и титров гемагглютининов в сыворотке крови мышей по Ю.Н.Федорову (1981).

Изучение аллергизирующих свойств препарата Ивермек выявляли в реакциях не-прямой дегрануляции тучных клеток, специфической агломерации лейкоцитов, специ-фического лизиса лейкоцитов. Постановку реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) проводили в модификации И.Я. Гетманец (1976), а реакцию специфической агло-мерации лейкоцитов (РСАЛ) исследовали по модифицированной методике О.Г.Алексеевой с соавторами (1975). В конечном итоге иммунотоксичность препарата оценивали по результатам трех иммунологических тестов.

Определение фармакокинетических параметров и остаточных количеств ивермек-тина в органах и тканях проводили методом ВЭЖХ. Данная методика описана в работах D.W. Fink et al. (1996) и L. Antonian et al. (1998), которая модифицирована нами и адаптирована к комплекту оборудования «Стайер».

Метод основан на определении количественного содержания флуоресцентного производного ивермектина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке с обращенной фазой с применением флуоресцентного детектора. Пробопод-готовка заключалась в экстракции ивермектина органическим растворителем из иссле-дуемого образца животного происхождения, очистке путем твердофазной экстракции на патронах с силикагелем С8 и получении флуоресцентного производного ивермектина обработкой трифторуксусным ангидридом в присутствии 1-метил-имидазола. Детекти-рование проводили по интенсивности флуоресценции при длинах волн возбуждения и эмиссии 365 и 470 нм соответственно.

Антипаразитарную активность препарата Ивермек определяли при различных ин-вазионных заболеваниях животных: нематодозах, саркоптозах и оводовых инвазиях. Ис-следование антипаразитарной эффективности препарата Ивермек проведено на 9305 го-ловах крупного рогатого скота симментальской, черно-пестрой и калмыцкой пород; 46650 овцах цыгайской и ставропольской пород; 8729 головах свиней пород русская бе-лая и ландрас.

Зараженность животных гельминтами до и через 15-45 суток после дегельминти-зации (в зависимости от вида гельминтов) устанавливали по результатам овоскопиче-ских и лавроскопических исследований проб фекалий: флотационными методиками (Фюллеборна, Котельникова) и методике Бермана-Орлова (последовательного промыва-ния исследуемых проб).

Зараженность животных саркоптоидозами определяли по результатам микроско-пического исследования соскобов кожи с пораженных участков и учета клинических признаков заболевания («Инструкция по борьбе с саркоптоидозами овец и коз», 1981). Эффективность препарата оценивали по исчезновению клинических признаков заболе-вания и отсутствию клещей в соскобах кожи.

Оценку эффективности Ивермека при эстрозе овец проводили с помощью клинических и специальных исследований (убой и гельминтологическое вскрытие носовой полости, раковин и лобных пазух). Эффективность препарата определяли путем сравнения количества личинок овода у обработанных и необработанных животных в январе - феврале следующего года.

При гиподерматозе крупного рогатого скота эффективность препарата определяли по показателям экстенсивности (ЭЭ) и интенсивности (ИЭ) после обработки животных по общепринятой методике, разработанной А.А. Непоклоновым и Г.А. Талановым (1973). Зараженность животных опытных и контрольных групп личинками подкожного овода определяли методом осмотра и пальпации кожи в области спины и крупа. Учет результатов проводили в 2-3 этапа с интервалом 2-3 недели (с конца апреля по июнь).

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятым методом вариационной статистики. Статистическую значимость различий устанавливали по величине t-критерия Стьюдента.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1. Разработка оптимального состава препарата Ивермек

Оптимизацию состава препарата Ивермек проводили, исходя из требований Британской (BP2000) и американской (USP26) фармакопей. Для испытаний на солюбилизирующую способность были апробированы следующие ПАВ: полоксамер Ф127 (ПФ127), полоксамер Ф68 (ПФ68), полноксисетилованное-35-касторовое масло (ПКМ), полиэтиленгликоль-660-стеарат (ПЭС), полисорбат 80.

Солюбилизирующую способность ПАВ испытывали согласно рекомендациям фирм-производителей (BASF, DuPont. Technical Information) и оригинальным работам (F. Ruchatz, 2000; F. Ruchatz and H. Schuch, 2001).

Анализ полученных данных показал удовлетворительную солюбилизирующую способность при использовании пары ПЭС/пропиленгликоль и ПФ127/н-пирролидон. Из двух приемлемых вариантов была выбрана пара ПЭС/пропиленгликоль как более перспективная и выгодная с экономической точки зрения.

Далее исследовали зависимость устойчивости микроэмульсионной системы от концентрации токоферола ацетата. Результаты по устойчивости препарата при изменении концентрации токоферола ацетата приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Устойчивость микроэмульсионной системы при изменении концентрации токоферола ацетата

Наименование компонентов ЛФ	Варианты состава ЛФ				
	1	2	3	4	5
	Концентрации компонентов ЛФ, %				
ивермектин	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
витамин Е	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0
ПЭС	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
пропиленгликоль	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
консервант	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
вода	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100
ОП при $\lambda=400$ нм/ визуальный показатель	0,01/прозрачная жидкость	0,034/прозрачная жидкость	0,21/опалесцирующая жидкость	0,57/мутная жидкость	1,1/мутная жидкость

Из данных представленных в таблице следует, что оптимальное содержание витамина Е в препарате должно находиться на уровне 4 %.

Нахождение соотношений компонентов микроэмульсионной системы, обеспечивающих оптимум устойчивости проводили на основе рецептуры следующего состава: ивермектин, витамин Е, ПЭС, пропиленгликоль, консервант, фосфатно-цитратный буфер, вода. Были выбраны параметры оптимизации, позволяющие оценить коагуляцию и

расслоенные лекарственной формы, от которых напрямую зависит качество и эффективность препарата. К таковым относятся время и оптическая плотность или рассеяние света определенной длины волны. Эти параметры заметно изменяются даже при незначительной агрегации микроэмульсии.

Математическая обработка результатов по модели (Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. 1971) показала, что дисперсии однородны и модель адекватна. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Изменение соотношения со-ПАВ/вода не влияет на устойчивость ЛФ во времени, но влияет на вязкость препарата;
2. Увеличение соотношения ПАВ/со-ПАВ приводит к получению стабильной ЛФ, но увеличивает стоимость препарата;
3. Уменьшение соотношения ПАВ/со-ПАВ также повышает стабильность ЛФ при увеличении токсичности.

На основании проведенных исследований приготовлены два варианта лекарственной формы, из которых выбрали оптимальную лекарственную форму следующего состава:

ивермектин – 1%; витамин Е – 4%; ПЭС – 22%; пропиленгликоль – 17%; бензиловый спирт – 1%; ФЦ-буфер – 0,5%; вода для инъекций – до 100%

Итого в 100 мл препарата содержалось действующего вещества 1000 мг, вспомогательных веществ 44500 мг.

2.2.2. Стандартизация и контроль качества препарата Ивермек

Физико-химические свойства препарата исследовали согласно положений Государственной Фармакопеи XI.

Таблица 2 - Физико-химические свойства препарата Ивермек (взяты средние показатели от партий 003, 004, 005)

Наименование показателя	Количественная оценка
Температура кипения, °С	110±2
Температура замерзания, °С	-21±2
Кинематическая вязкость, м ² /сек	12,19×10 ⁻⁶
Динамическая вязкость, нхсек/ м ²	12,56×10 ⁻³
Классификация ЛФ (дисперсные системы по А.С. Прозоровскому (1991))	коллоидный раствор (размер частиц дисперсной фазы I - 1-100 нм (0,1мкм))
Плотность, г/см ³	1,02±0,013
рН (кислотность) при 20°С	6,4±0,4
Прозрачность	Менее эталона №1
Окраска	Не превышает эталон Б7
Стерильность	Стерилен
Пирогенность	Непирогенен (биотест)

Стабильность лекарственной формы определяли методом "ускоренного старения" в соответствии с «Временной инструкцией И-42-2-82» и в условиях естественного хранения. Препарат Ивермек 5 и 6 серий был также исследован в соответствии с требованиями ТУ при естественном хранении в течение 18 месяцев.

В процессе эксперимента определяли количество ивермектина и витамина Е, рН, прозрачность, окраску и стерильность в соответствии с методами контроля, изложенными в ТУ. Показатели качества испытанных серий Ивермека практически не изменялись как при температуре 35°С в течении 241 суток, так и в естественных условиях хранения. Концентрация ивермектина и витамина Е оставалась практически на исходном уровне.

Таким образом, в результате исследований установлено, что максимальная допустимая температура хранения, обеспечивающая стабильность качества препарата, составляет от +5°С до +20°С, а срок годности при данных условиях – 18 месяцев.

2.3. Фармакотоксикологические исследования препарата Ивермек

2.3.1. Исследование острой токсичности Ивермека.

Исследования острой токсичности препарата проводили на белых мышах и крысах путем перорального и внутрибрюшинного введения в различных дозах. В таблице 3 представлены данные по токсичности препарата только для перорального введения, так как нами не получено существенных различий в определении LD₅₀ при разных способах введения препарата.

Из данных представленных в таблице следует, что LD₅₀ для Ивермека при пероральном введении мышам составила 2680±260 мг/кг (26,8±2,6 мг по д.в./кг массы тела).

Таблица 3 - Определение острой токсичности препарата Ивермек при оральном введении белым мышам

Доза препарата мг/кг массы тела (ДВ мг/кг м.т.)	Число жи- вотных в группе	Результаты исследования		% пав- ших/живых
		выжило	пало	
1500 (15,0)	10	10	0	100/0
2330 (23,3)	10	7	3	70/30
3060 (30,6)	10	4	6	40/60
3500 (35,0)	10	2	8	20/80
4000 (40,0)	10	0	10	0/100
Показатель токсичности, мг препарата/кг массы тела				
LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀
≤1500	2230	2680	3620	3970

При пероральном и внутрибрюшинном введении препарата крысам существенных различий в степени токсичности не установлено (данные не показаны): LD₅₀ Ивермека составила 5420±450 мг/кг массы тела (54,2±4,5 мг по д.в./кг массы тела).

Таким образом, на основании требований ГОСТ 121.007-76 препарат Ивермек по степени токсичности относится к 3 классу опасности.

2.3.2. Субхроническая токсичность препарата Ивермек на поросятах

Безвредность препарата определяли на 8 поросятах породы ландрас 5 месячного возраста живой массой в среднем 25±3 кг (по 4 головы в группе), подобранных по принципу аналогов.

Препарат Ивермек вводили внутримышечно в дозе 0,7 мг/кг массы тела (по ДВ) (двукратное превышение терапевтической дозы), пятикратно с интервалом в трие суток. Животным контрольной группы вводили используемый в Ивермеке растворитель. После последнего введения препарата наблюдения проводили в течение 15 суток. В период опыта учитывали у животных потребление корма и воды, состояние кожного покрова и слизистых оболочек, поведение, весовые показатели; исследовали функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гематологические показатели крови.

Анализ результатов исследований показывает, что Ивермек, является практически безвредным в исследованных дозах при внутримышечном введении поросятам. В испытанных дозах он не оказывал отрицательного влияния на физиологическое состояние животных; температура тела, пульс, частота дыхания находились в пределах физиологических норм.

Гематологические показатели изменялись незначительно и находились в пределах физиологической нормы (эритроциты: $6,7 \times 10^{12}$ – $7,2 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты: $8,6 \times 10^9$ – $9,2 \times 10^9$ /л; тромбоциты: 230×10^9 - 248×10^9 /л).

2.3.3. Влияние препарата на антиоксисескую функцию печени.

Исследование влияния препарата на антиоксисескую функцию печени проводили на белых крысах массой 90-110 г. Животных разделили на 6 групп - четыре подопыт-

ные и две контрольные. Животным 1 и 4 группы препарат вводили подкожно в терапевтической дозе (0,2 мг/кг по ДВ), а животным 2 и 5 групп в увеличенной в пять раз дозе (1,0 мг/кг). Животным двух контрольных групп вводили растворитель препарата в той же дозе.

Через 6 и 12 часов крысам всех групп, включая контрольных, внутривенно вводили гексенал в дозе 60 мг/кг из расчета 1 мл свежеприготовленного раствора на 100г массы животного. Время гексеналового сна выражали в минутах от момента принятия бокового положения до положения «спиной вверх».

Установлено, что препарат в терапевтической и в 5-кратной дозах не снижает деконкацию барбитурата - гексенала ($P > 0,05$).

Проведенное исследование показало, что препарат не оказывает токсического действия на функцию печени, даже при пятикратном увеличении дозы по отношению к терапевтической.

2.3.4. Иммунотоксичность Ивермека

Иммунотоксичность Ивермека определяли по характеру влияния препарата на Т- и В-клеточные звенья иммунной системы организма животных.

Оценку Т-клеточного звена иммунитета определяли по степени реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и аутологичным розеткообразующим клеткам (ауто-РОК). В экспериментах использовали белых мышей линии СВА. Реакция ГЗТ с использованием эритроцитов барана показала изменения индекса стимуляции в пределах 3,3 – 4,0%, что подтверждает отсутствие влияния препарата на Т-клеточное звено иммунитета.

Изменения в динамике аутологичных розеткообразующих клеток у мышей дают представление о влиянии препарата на клеточный иммунитет, что выражается в снижении или повышении функциональной активности Т- лимфоцитов. При применении препарата интактным мышам кинетика ауто-РОК характеризовалась снижением в крови в течение 10 суток как абсолютного, так и относительного количества РОК на 16,3% к первоначальному значению и на 45% по отношению к контролю. К 20 суткам уровень ауто-РОК у опытной и контрольной группы животных практически совпал (2,9 против 3,3). Это свидетельствует о том, что Ивермек не оказывает выраженного отрицательного действия на Т-клеточное звено иммунитета.

Оценку В-клеточного звена иммунной системы проводили путем определения антителообразующих клеток (АОК), кинетики В-лимфоцитов и титров гемагглютининов в сыворотке крови мышей.

Результаты определения АОК в опытной группе составили в среднем 10,2, в контроле – 12,4; индекс стимуляции – 0,8, что свидетельствует лишь о незначительном угнетении трансформации В – лимфоцитов АОК в селезенке.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что препарат Ивермек, введенный внутримышечно однократно, незначительно снижает иммунный ответ в течение 5 суток.

Изучение гуморального иммунного ответа на введение Ивермека исследовали на двух группах животных (по 10 мышей в каждой). Животных обеих групп внутривенно иммунизировали 10%-ной суспензией ЭБ. На 7-е сутки мыши были убиты и у них определены титры общих антител и антитела классов М и G (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты исследования титров антител

№ гр.	Препарат	Доза	Титры антител			Индекс иммуносупрессии
			IgM	IgG	общие АТ	
1	Ивермек	0,02мл/кг м.т.	0,92±0,36	2,44±0,45	3,36±0,3	0,9
2	Контроль	препарат не вводили	1,22±0,1	2,90±0,52	4,12±0,3	----

Примечание: различие показателей относительно контроля статистически недостоверно ($P > 0,05$).

Из данных, представленных в таблице следует, что титры антител у подопытных и контрольных животных находятся на одном уровне, а разница в их содержании статистически недостоверна.

Установлено, что Ивермек обладает сравнительно мягким иммуносупрессивным действием. Важно отметить, что иммунотоксические свойства Ивермека менее выражены по сравнению с аналогичными препаратами (Даугалиева Э.Х., Курочкина К.Г., Аринкин А.В., 1996; Сивков Г.С. и др., 1998).

2.3.5. Определение сенсibiliзирующих (аллергизирующих) свойств Ивермека

Для объективной оценки сенсibiliзирующих свойств препарата нами использованы три общепринятых методики основанных, как на реакции кожных покровов и слизистой глаза, так и с использованием иммунологического теста определения реакции клеток крови на аллерген *in vitro*.

При постановке внутрикожной пробы на 6 морских свинках в дозе 0,02 мл/кг массы тела, мы наблюдали лишь незначительную гиперемию на месте введения у 3 животных.

Исследования сенсibiliзирующих свойств по реакции конъюнктивы глаза (методика НИИ медицины труда АМН РФ) проводили на 3 морских свинках, которым закапали по 0,02 мл испытуемого раствора готовой лекарственной формы препарата.

Реакцию учитывали через 15 минут после закапывания (реакция немедленного типа) и через 24 часа (реакция замедленного типа). Покраснения конъюнктивы и слезного протока глаза не наблюдали.

При внутрикожном введении Ивермека в ушную раковину в дозе 0,02 мл 3 морским свинкам видимых изменений ушных раковин (3 контрольным вводили физиологический раствор в той же дозе) видимых изменений кожного покрова ушных раковин также не отмечали.

Метод аппликаций. Через 12 суток у 3 животных был выстрижен шерстный покров с участков кожи на одном из боков, на которые наносили Ивермек методом аппликаций в разрешающей дозе (0,2 мл) ежедневно в течение 7 суток. Раздражающее действие в виде покраснения отмечали на 4-е сутки после начала втирания препарата в кожу у двух из трех подопытных животных.

Иммунологическими тестами определения реакции клеток крови на аллерген «*in vitro*» были реакция специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) и реакция специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). Эти реакции были поставлены через 24 часа после учета эпукутантных аппликаций.

Среднее значение РСАЛ у обработанных морских свинок – 2,36%, в контроле – 1,16%.

Среднее значение РСЛЛ у обработанных морских свинок – 10,0%, в контроле – 1,12%.

Поскольку при оценке этих реакций положительным считается значение агломерации и лизиса выше 10%, то можно сделать заключение, что Ивермек обладает лишь слабовыраженным сенсibiliзирующим действием.

2.3.6. Эмбриотропные свойства и влияние Ивермека на репродуктивную функцию самцов.

Эмбриотропные свойства препарата изучали на белых беспородных крысах-самках массой 200-230 г, изменения в репродуктивной функции исследовали на белых мышах-самцах согласно "Методическим рекомендациям по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств" Минздрав России 1997г. Данные приведены в таблицах 6, 7.

Таблица 6 - Результаты исследования эмбриотропных свойств Ивермека после внутрижелудочного введения самкам крыс в дозе 400 мкг/кг (P > 0,05)

Показатели	группа	
	подопытная	контрольная
Количество самок	18	6
Масса эмбрионов, г	2,22±0,21	2,21±0,20
Размер эмбрионов, см	2,90±0,32	2,92±0,27
Масса плаценты, г	0,50±0,04	0,51±0,04
Диаметр плаценты, см	1,44±0,11	1,45±0,12
Количество эмбрионов	11,30±0,60	10,82±0,54
Общая эмбриональная смертность, %	15,63±3,27	16,12±3,10
Предимплантационная смертность, %	12,42±2,68	13,04±3,08
Постимплантационная смертность, %	2,45±0,92	2,62±0,45
Плодоплацентарный коэффициент	22,7	23,0
Число самцов/самок в помете	48,25/51,75	49,26/50,74
Число плодов с аномалиями	---	---

Из данных таблицы 6 следует, что препарат не обладает эмбриотропными свойствами. Количество эмбрионов, их масса и размеры у самок опытной группы практически не отличались от контрольной. Не выявлено существенных различий в опытной и контрольной группах по числу самцов и самок в помете, плоды с аномалиями развития отсутствовали.

Таблица 7 - Влияние Ивермека на половую функцию самцов

Группа животных	Число самок на одного самца	Введение Ивермека				Число оплодотворенных самок	Среднее число приплода на одну самку
		от ЛД50	однократная доза, мг/кг	суммарная доза, мг/кг	сутки		
Подопытная	5	1/10	2,7	38,5	15	5	6,4
Подопытная	5	1/5	5,4	77,0	15	5	6,3
Контрольная	5	--	--	--	--	5	6,5

Результаты исследования влияния Ивермека на половую функцию самцов не выявили отрицательного влияния на сперматогенез у подопытных животных. Число оплодотворенных самок и количество приплода на одну самку у опытной и контрольной групп было одинаковым.

Полученные данные указывают, что Ивермек не обладает эмбриотропной активностью и не влияет на репродуктивную функцию самцов и самок животных.

2.3.7. Изучение мутагенного действия Ивермека проводили двумя методами: метафазным анализом клеток костного мозга (соматические клетки) и микроядерным методом (соматические клетки). Эксперименты ставили на молодых крысах-самцах массой 80-100 г и взрослых крысах-самцах и самках массой 180-220 г.

При пероральном однократном введении препарата в дозе 27,1 мг д.в./кг массы тела и экспозиции от 6 до 48 часов (метафазный тест) процент клеток с нарушениями составлял 2,42 - 2,56 % в опыте и 2,43 - 2,48 % в контроле; при экспозиции от 5 до 15 суток значения понизились до 1,41 - 1,46 % соответственно.

Цитогенетическая активность препарата в тесте на клетках костного мозга (дозы как в метафазном тесте) при экспозиции 6-48 часов составила 1,78 - 1,54% ретикулоцитов с микроядрами; при экспозиции до 15 суток эти показатели также снижались до 1,30%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Ивермек не вызывает достоверного повышения частоты аберрации в клетках костного мозга по сравнению с контролем, а также мутагенного эффекта в клетках костного мозга.

2.3.8. Определение фармакокинетических параметров ивермектина проводили на базе КФХ "Большой Север" Лысогорского района и ЗАО ПЗ "Алтайский" Новоузенского района Саратовской области в период с декабря 2001 по март 2002 г на крупном рогатом скоте. В исследованиях использовали препарат Ивермек серий 006, 007, 012, 026.

Результаты экспериментов по фармакокинетике Ивермекса, полученные нами, отличаются от фармакокинетики известной лекарственной формы ивермектина. Ивермек представляет собой микроэмульсию ивермектина и токоферола в водно-органическом растворителе, и именно эта особенность обуславливает его поведение в организме.

Мы предполагаем, что токоферол является "вектором" ивермектина при распределении в организме, т.е. при парентеральном введении компоненты крови, имеющие аффинность к токоферолу, захватывают также и ивермектин. Гипотетически, этот процесс происходит следующим образом - частицы микроэмульсии (мицеллы) Ивермекса, нагруженные токоферолом и ивермектином, взаимодействуют с компонентами крови (хиломикронами, липидпереносящими белками), ответственными за перенос липидов и других жирорастворимых веществ.

Были проведены исследования плазмы крови и молока крупного рогатого скота на наличие ивермектина после применения ивермектинсодержащих препаратов. Данные по фармакокинетике ивермектина в плазме крови приведены на графике 1 и в таблице 8.

Анализируя полученные данные, важно отметить, что ивермектин на мицеллярной основе (Ивермек) обладал более коротким периодом всасывания и полувыведения. Максимальная концентрация ивермектина в плазме наблюдается через 8 часов после инъекции препарата Ивермек и составляет 239,64 нг. Ивомек обладает более длительными периодами полувсасывания и полувыведения из организма животных. Максимальная концентрация ивермектина в плазме крови при использовании препарата Ивомек наблюдается через 72 часа и составляет 63,97 нг, что в 9 раз ниже по сравнению с препаратом Ивермек.

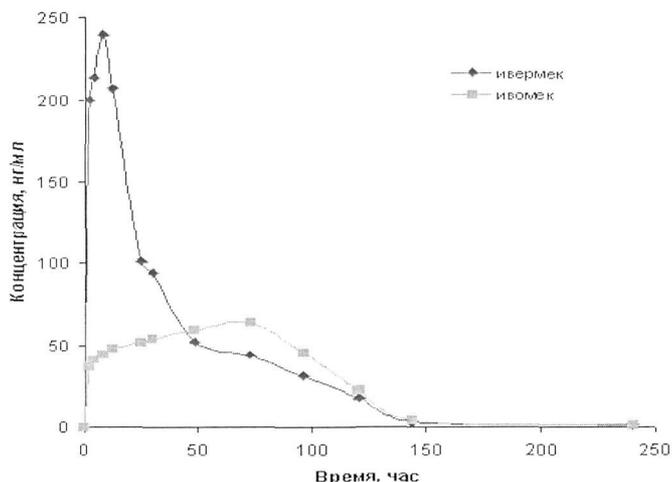
Ивермектин в препарате Ивермек заключен в мицеллярную основу, что по видимому, улучшает его биодоступность по сравнению с аналогичными препаратами на органической основе. Через 48 часов концентрация ивермектина в крови при использовании препаратов Ивомек и Ивермек практически выровнялась и в дальнейшем сохранялась практически на одном уровне.

Таблица 8 - Фармакокинетические параметры распределения и выведения ивермектина при внутримышечном применении препаратов Ивермек и Ивомек

Параметры	Ивермек	Ивомек
D (доза введенного препарата), мкг	250000	250000
C (максимальная концентрация), мкг/мл	0,23964	0,06397
T _{1/2} (период полувыведения), час	18	108
Vd (объем распределения), мл	1043232	3908081
AUC (площадь под кривой), мкг/мл×час	6,225	9,972
Время достижения максимальной концентрации, час	8	72
Cl (клиренс), мл×час	40164	25076

Нами установлено, что фармакокинетика ивермектина в организме животных находится в прямой зависимости от лекарственной формы препарата.

График 1. Динамика концентрации ивермектина в плазме крови телят при внутримышечном введении препаратов Ивермек и Ивомек



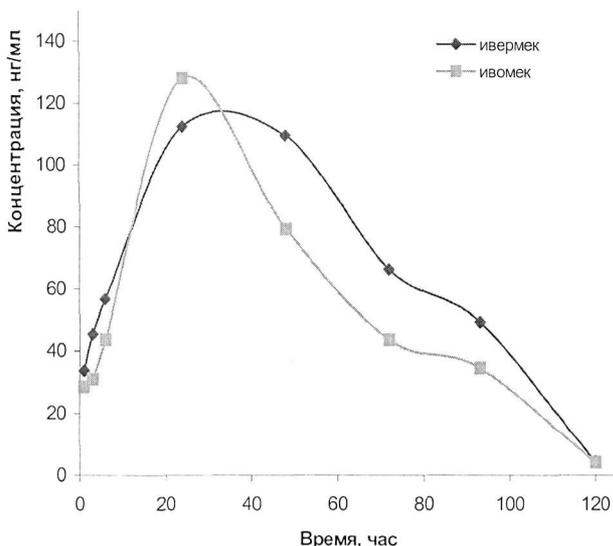
На графике 2 и в таблице 9 приведены данные по изменению концентрации ивермектина в молоке при использовании препаратов Ивермека и Ивомека.

При определении остатков ивермектина в молоке пик концентрации достигал максимального значения через 24 часа и составлял при использовании препарата Ивермек 112,49 нг, а при использовании препарата Ивомек 128,04 нг. В дальнейшем через 120 часов концентрация ивермектина в молоке выравнивается и составляет 4,18-4,32 нг через 240 часов ивермектин в молоке хроматографическим методом не обнаруживается.

Таблица 9 - Фармакокинетические параметры ивермектина в молоке при внутримышечном применении препаратов Ивермек и Ивомек

Параметры	Ивермек	Ивомек
D (доза введенного препарата), мкг	250000	250000
C (максимальная концентрация), мкг/мл	0,11249	0,12804
T $\frac{1}{2}$ (период полувыведения), час	72	60
Vd (объем распределения), мл	2001601	1952515
AUC (площадь под кривой), мкг/мл×час	12,977	11,085
Время достижения максимальной концентрации, час	24	24
Cl (клиренс), мл×час	19265	22552

График 2. Динамика концентрации ивермектина в молоке при внутримышечном введении препаратов Ивермек и Ивомек



2.3.9. Остаточные количества ивермектина в органах и тканях определяли на 3-х видах животных: свиньях, телятах, овцах. Исследования проводили методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией. Эксперименты проведены на базе ГПЗ "Алгайский" Новоузенского района Саратовской области. В экспериментах использовали препарат Ивермек серий 006, 007, 012 и 026.

Остаточные количества ивермектина в тканях и органах свиней

Эксперименты проводили на поросятах 4 месячного возраста, подобранных по принципу аналогов, находившихся в одинаковых условиях кормления и содержания. Средняя масса животных - 42 ± 8 кг, количество – 18 голов. Определение остаточных количеств ивермектина в органах и тканях проводили для каждого животного в отдельности, в таблице показаны усредненные данные.

Таблица 10 - Концентрация ивермектина в тканях и органах поросят. Доза (однократно, в/м) 0,4 мг д.в. на 1,0 кг массы тела

Время после введения, сутки	Концентрация ивермектина в мкг на 1г ткани (M±m) (разброс значений по животным в группе)		
	Мышцы	Печень	Жировая ткань
0	0	0	0
1	24±10 (11-29)	67±35 (37-125)	74±32 (38-122)
5	20±3 (17-24)	53±10 (44-68)	91±9 (77-98)
10	9±2 (5-10)	23±7 (11-30)	47±11 (30-59)
21	0	0	0

Как следует из данных, представленных в таблице 10, наибольшее количество ивермектина накапливается в жировой ткани, наименьшее в мышцах. К 21 м суткам ивермектин полностью элиминируется из тканей поросят.

Остаточные количества ивермектина в тканях и органах телят

Эксперименты проводили на телятах породы черно-пестрая 8 месячного возраста, находившихся в одинаковых условиях кормления и содержания. Средняя масса животных - 126±12 кг, количество – 12 голов. Исследование каждого образца органов и тканей проводили не менее чем в 3-х кратной повторности от каждого животного в отдельности.

Полученные данные сведены в таблице 11. Показаны средние значения концентрации ивермектина, разброс значений и стандартное отклонение.

Таблица 11 - Концентрация ивермектина в тканях и органах телят. Доза (однократно, в/м) 0,3 мг д.в. на 1,0 кг массы тела

Время после введения, сутки	Концентрация ивермектина в мкг на 1г ткани (M±m) (разброс значений по животным в группе)		
	Мышцы	Печень	Жировая ткань
0	0	0	0
2	72±28(44-100)	633±213(420-846)	489±147(342-636)
8	58±19(39-77)	281±93(188-347)	276±99(177-375)
14	8±3(5-11)	107±64(943-171)	97±32(65-129)
28	0	4±2(2-6)	следы< 2

Установлено, что к 28-м суткам ивермектин полностью элиминируется из мышечной ткани телят, в жировой ткани обнаруживаются следы (ниже предела чувствительности метода) и в печени у двух телят обнаруживаются незначительные остаточные количества от 2 до 6 мкг/г ткани.

Остаточные количества ивермектина в тканях и органах ягнят

Эксперименты проводили на валушках 12 месячного возраста, находившихся в одинаковых условиях кормления и содержания. Средняя масса животных - 35±3 кг, количество – 23 головы. Исследование каждого образца органов и тканей проводили не менее чем в 3-х кратной повторности от каждого животного в отдельности.

Полученные данные сведены в таблице 12. Показаны средние значения концентрации ивермектина, разброс значений и стандартное отклонение.

Таблица 12 - Концентрация ивермектина в тканях и органах валушков. Доза (однократно, в/м) 0,3 мг д.в. на 1,0 кг массы тела

Время после введения, сутки	Концентрация ивермектина в мкг на 1г ткани (M±m) (разброс значений по животным в группе)		
	Мышцы	Печень	Жировая ткань
0	0	0	0
1	20±8 (12-28)	83±38 (45-121)	153±51 (102-204)
5	7±3 (4-10)	14±5 (44-68)	18±7 (11-25)
10	Следы < 2	4±2 (2-6)	6±4 (2-10)
14	0	0	0

Результаты исследований, представленные в таблице 12 указывают на то, что ивермектин избирательно накапливается в жировой ткани. Однако, содержание ивермектина в жировой ткани и печени у овец достоверно ниже ($P = 0,01$), чем у телят, что объясняется более интенсивным метаболизмом препарата у овец и соответственно высокой скоростью выведения ивермектина из организма. Значительный разброс по содержанию ивермектина в органах и тканях можно объяснить индивидуальными особенностями метаболизма животных. По результатам исследования остаточных количеств установлены следующие сроки ожидания для препарата Ивермек:

- крупный рогатый скот - 28 суток;
- свиньи 21 сутки;
- овцы 14 суток.

Ввиду того, что ивермектин способен длительное время выделяться с молоком, запрещается его применение дойным коровам и самкам за 28 суток до начала лактации.

2.4. Эффективность Ивермека при инвазионных болезнях крупного рогатого скота, овец и свиней

Оценку эффективности препарата Ивермек при инвазионных болезнях крупного рогатого скота провели при наиболее распространенных гельминтозах (диктиокаулезе, стронгилятозах желудочно-кишечного тракта, стронгилоидозе и телязнозе) и некоторых эктопаразитах (гиподерматозе, псороптозе и саркоптозе). Препарат применяли в виде внутримышечных инъекций в дозе 0,2 мг д.в./ кг или 1 мл препарата на 50 кг массы тела животного: при гельминтозах и гиподерматозе – однократно, при саркоптоидозах – одно- или двукратно.

Широкие производственные испытания препарата Ивермек были проведены в с/х предприятиях ряда районов Саратовской (Лысогорский, Петровский, Саратовский, Татищевский, Балаковский, Пугачевский, Ивантесвский, Ершовский, Краснокутский и Новоузенский), Волгоградской (Фроловский), Нижегородской (Арзамасский) и Новосибирской (Ордынский) областей, Краснодарского (Ленинградский, Лабинский и Мостовской) и Ставропольского (Ипатовский, Советский) краев, республиканской научно-производственной ветеринарной лаборатории Республики Башкортостан и участковых ветеринарных лечебниц городов Саратова и Зеленокумска.

Под широким производственным испытанием препарата Ивермек находилось 1542 головы крупного рогатого скота различных возрастных групп и пород спонтанно инвазированных различными видами эндопаразитов (желудочно-кишечные и легочные нематоды). Средняя экстенсэффективность дегельминтизации при этом составила 98,8%; при таких заболеваниях как стронгилятозы желудочно-кишечного тракта и телязноз - 95%. Кроме того, по данным копроскопии интенсивность инвазии неаскаридами у телят снизилась после применения Ивермека с 245-289 до 3-4 яиц в 1 г фекалий, а стронгилоидусами с 92-98 до 5-8 яиц в 1 г фекалий.

Производственные испытания эффективности Ивермека при псороптозе проведены на 603 головах крупного рогатого скота в различных регионах страны. Средняя эффективность однократной обработки препаратом составила 95,3%, двукратной – 100%.

Испытание Ивермека при гематопинозе крупного рогатого скота провели в АСП "Зеленовское" Фроловского района Волгоградской области. В опыте находилось 48 телок и нетелей, зараженных вшами *Haemaphysalis eurysternus*. Ивермек в дозе 0,2 мг/кг двукратно с интервалом 10 суток проявил 100%-ный эффект против *H.eurysternus*. Действие препарата сохранялась в течение 30 суток.

Изучение эффективности Ивермека против личинок *Hypoderma bovis* I-й стадии (ранняя химиопрофилактика) проводили на базе колхоза "Красный Боец" Ершовского района Саратовской области. В опыт отобрали 54 телки и 36 нетелей черно-пестрой породы массой тела от 240 до 380 кг.

Получена 100%-ная эффективность Ивермека в дозах 0,2 и 0,1 мг/кг, в дозе 0,05 мг/кг препарат оказал также высокий эффект (98,1%) против личинок I-й стадии гиподермы. В результате широких производственных испытаний установлена высокая противопаразитарная активность препарата Ивермек: в дозе 0,2 мг по д.в. на 1 кг массы тела препарат проявляет 100%-ную экстенс- и интенсэффективность как против личинок I, так и личинок II и III стадий развития. Обработку следует проводить осенью и ранней весной. В терапевтических дозах препарат безвреден для животных.

Эффективность Ивермека при инвазионных болезнях овец

Оценку эффективности препарата Ивермек провели при основных гельминтозах (диктиокаулезе, стронгилятозах желудочно-кишечного тракта и стронгилоидозе) и некоторых эктопаразитах (псороптозе и эстрозе) овец. При этом препарат применяли в виде внутримышечных инъекций в дозе 0,2 мг д.в./ кг или 1 мл препарата на 50 кг массы

тела животного: при гельминтозах и эстрозе – однократно, при саркоптоидозах – одно- или двукратно.

В широких производственных испытаниях на 8895 овцах и 150 козах различных возрастных групп и пород средняя экстенсивность дегельминтизации составила 97,9% (100% при стронгилятозах ЖКТ и буностомозе), что свидетельствует о высокой нематодоцидной активности препарата Ивермека при гельминтозах овец.

Изучение эффективности Ивермека при псороптозе овец проводилось в овцеводческих хозяйствах Саратовской области (ПХ АО "Агрохим" Саратовского района и колхоз им "Жидкова" Новоузенского района), стационарно неблагополучных по данной инвазии. В целом в исследованиях было задействовано 226 овцематок, спонтанно инвазированных клещами *Psoroptes ovis*. В результате исследований установлено, что Ивермек проявляет высокую акарицидную активность при однократном введении, начиная с дозы 0,2 мг/кг живой массы (94,5%), а при двукратном уже с дозы 0,16 мг/кг (94,%). Двукратное введение препарата в дозе 0,2 мг/кг живой массы и однократное в дозах 0,25-0,3 мг/кг позволяет добиться 100%-ной эффективности при данном заболевании.

Исследования эффективности Ивермека при эстрозе овец проводили в ЗАО ПЗ «Алгайский» Новоузенского района Саратовской области на ярках 8-9 месячного возраста (n=1547).

Установлено, что после применения препарата Ивермек подопытные ярки полностью освободились от личинок, интенсивность (ИЭ) обработки составила 100%.

Эффективность Ивермека при инвазионных болезнях свиней

В широких производственных испытаниях на 6434 свиньях (поросятах 2-4 мес., 4-6 мес., свиноматках и хряках-производителях, свиньях на откорме) установлена 98,4%-ная экстенсивность дегельминтизации, что свидетельствует о высокой нематодоцидной активности препарата. По данным копроскопии после применения Ивермека интенсивность инвазии снизилась: при аскаридозе – с 308-368 до 2-5, при стронгилидозе с 123-157 до 6-9 яиц в 1 г фекалий.

Изучение акарицидной эффективности Ивермека при саркоптозе свиней провели на базе АСП "Зеленовское" Фроловского района Волгоградской области. В опыте было задействовано 48 поросят 5-6 месячного возраста, спонтанно пораженных клещами рода *Sarcoptes*. В результате исследований установлено, что для полного оздоровления поросят от саркоптоза достаточно двукратного введения препарата в дозе 0,15-0,2 мг д.в. на кг живой массы тела с интервалом в 10 суток. Кроме того, 100%-ную эффективность проявило однократное введение препарата Ивермек в дозе 0,4 мг ДВ/кг живой массы (1,2 мл/33 кг).

ВЫВОДЫ

1. Разработана технология получения микроколлоидной (мицеллярной) лекарственной формы нового препарата Ивермек, включающая оптимизацию состава компонентов и их количественное содержание. Лекарственная форма препарата, обладает высокой стабильностью, противопаразитарной эффективностью и биодоступностью.

2. LD₅₀ Ивермека при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении мышам составляет соответственно 2680±260 мг/кг (26,8±2,6 мг по д.в./кг массы тела) и 3020±310 мг/кг (30,2±3,1 мг по д.в./кг массы тела), что соответствует 3 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76.

При пероральном и внутрибрюшинном введении препарата крысам существенных различий в степени токсичности не установлено. LD₅₀ Ивермека составила 5420±450 мг/кг массы тела (54,2±4,5 мг по д.в./кг массы тела).

3. Ивермек в терапевтической дозе 0,2 мг/кг (по д.в.) массы тела животного, не обладает гепатотоксическим, сенсibiliзирующим, иммунотоксическим и мутагенным свойствами и не влияет на гематологические и биохимические показатели крови животных.

4. Ивермек обладает более высокой биодоступностью у животных по сравнению с Ивомеком. Максимальная концентрация ивермектина в плазме крови наблюдается через 8 часов после инъекции препарата Ивермек и составляет 239,64 нг. Максимальная концентрация ивермектина в плазме крови при использовании препарата Ивомек наблюдается через 72 часа и составляет 63,97 нг.

5. Терапевтическая концентрация ивермектина в крови крупного рогатого скота, свиней и овец после однократного введения Ивермека сохраняется в сыворотке крови соответственно 15, 14 и 12 суток.

6. Установлены видовые отличия в распределении ивермектина в органах и тканях крупного рогатого скота, свиней и овец. После введения препарата динамика выделения ивермектина у овец носит более интенсивный характер (14 суток) по сравнению с крупным рогатым скотом и свиньями (соответственно 28, 21 сутки).

7. Ивермек при однократном внутримышечном введении крупному рогатому скоту, овцам (0,2 мг/кг массы тела) и свиньям (0,3 мг/кг массы тела) проявляет высокую эффективность при легочных и желудочно-кишечных нематодозах. (интенсивность (ИЭ) = 97,6-100% у крупного рогатого скота; ИЭ = 96,9-100% у овец; ИЭ = 100% у свиней).

8. Ивермек в дозах 0,2 мг по д.в. / кг массы тела для жвачных животных и 0,3 мг/кг массы тела для свиней внутримышечно однократно является высокоэффективным препаратом для лечения инвазий вызванных эктопаразитами (экстенсивность (ЭЭ) = 97,1-100% против личинок I, II и III-й стадий *Hypoderma bovis*; ЭЭ = 100% против вшей *Haematopinus*; ЭЭ = 100% против личинок всех стадий *Oestrus ovis*).

9. Ивермек в дозе 0,2 мг по д.в. / кг массы тела у крупного и мелкого рогатого скота и 0,3 мг по д.в. / кг массы тела у свиней внутримышечно двукратно с интервалом 7-10 суток оказывает 100% экстенсивность соответственно при псороптозе и саркоптозе; эффект проявляется через 10 суток после первой обработки препаратом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Предложена для практической ветеринарной медицины новая лекарственная форма препарата Ивермек на основе ивермектина, которая обеспечивает при инвазионных болезнях крупного рогатого скота, свиней и овец эффективность от 95 до 100%.

Разработаны и утверждены Департаментом ветеринарии МСХ РФ ТУ 9333-017-34214729-04 и наставления по применению препарата Ивермек (№ регистрации ПВР - 2-1.2/00926, утверждено Департаментом ветеринарии МСХ РФ (02.02.04).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семенов С.В., Жемеричкин Д.А. Новая мицеллярная форма ивермектина Ивермек // Материалы Междуна. Науч. конференции, посвящ. 70-летию зооинженерного фак-та. - Казань 30-31 мая 2000. - С. 122-123.
2. Семенов С.В., Жемеричкин Д.А., Тыщенко С.А. Инъекционная форма метронидазола при дизентерии свиней // Ветеринария №8 2000 г. С. 10-12
3. Семенов С.В., Новикова С.В. Эффективность Ивермека при псороптозе овец // Ветеринария № 10, 2000 г. С. 28-30
4. Дауглиева Э.Х., Семенов С.В., Жемеричкин Д.А., Староверов С.А., Сидоркин В.А. Сенсибилизирующие свойства препарата Ивермек // Ветеринария №11, 2000 г. С. 26-28
5. Даугалиева Э.Х., Семенов С.В., Жемеричкин Д.А., Староверов С.А. Влияние Ивермека на показатели иммунного ответа у животных // Ветеринария №12, 2000, С. 29-31
6. Архипов И.А., Кидяев В.Н., Семенов С.В. Эффективность Ивермека при паразитозах крупного рогатого скота // Труды ВИГИС 2001.-т.37.-С. 15-22. Ветеринария. - №12. - 2001. - С. 24
7. Семенов С.В., Жемеричкин Д.А., Сидоркин В.А. Воднодисперсная лекарственная форма ивермектина для лечения экто и эндопаразитозов // Патент ЕАП № 00268 от 29.08.02.
8. Семенов С.В., Жемеричкин Д.А., Сидоркин В.А. Воднодисперсная лекарственная форма ивермектина для лечения экто и эндопаразитозов // Патент РФ №2162699.
9. Староверов С.А., Семенов С.В., Сидоркин В.А. Адьювантные свойства воднодисперсных растворов неноногенных поверхностно активных веществ // Ветеринария. - № 10. - 2003. - С. 30-31
10. Староверов С.А., Семенов С.В. Влияние поверхностно активных веществ и витаминов на формирование иммунного ответа // Ветеринария. - №4.-2003. - С. 38-40



Заказ № 134/01/09 Подписано в печать 30.01.2009 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,25



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)