

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.11.2004**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2006**
(Věstník č. 6/2006)

(21) Číslo dokumentu:

2004-1092

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A01N 47/02 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01N 43/30 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Bioveta, a. s., Ivanovice na Hané, CZ

(72) Původce:

Holinka Jiří RNDr. Ph.D., Olomouc, CZ
Svozil Michal PharmDr. Ph.D., Lutín, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Petr Soukup, patentový a známkový zástupce,
Václavská 8, Olomouc, 77200

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antiparazitární veterinární přípravek k hubení
ektoparazitů malých savců, zejména domácích
zvířat**

(57) Anotace:

Antiparazitární veterinární přípravek k hubení ektoparazitů malých savců, zejména domácích zvířat, využitelný s výhodou pomocí lokální spot on aplikace a přispívající k získání dlouhodobé ochrany ošetřovaného zvířete. Přípravek obsahuje jako účinné složky fipronil a alespoň jednu sloučeninu ze skupiny inhibitorů oxygenáz cytochromů P450 ve fluidním nosiči, přičemž s výhodou obsahuje 5 až 20 % hmotnostních fipronilu a 0,1 až 90 % hmotnostních inhibitorů oxygenáz cytochromů P450, který je přednostně tvořen piperonyl butoxidem.

CZ 2004 - 1092 A3

Antiparazitární veterinární přípravek k hubení ektoparazitů malých savců, zejména domácích zvířat

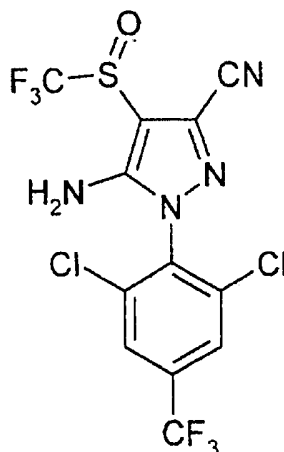
Oblast techniky

Vynález se týká antiparazitárního veterinárního přípravku k hubení ektoparazitů malých savců, zejména domácích zvířat, včetně psů a koček, a to především ektoparazitů ze skupiny členovců, například blech, klíšťat nebo všenek.

Dosavadní stav techniky

V současné době je ve veterinární medicíně používána celá řada přípravků určených k hubení ektoparazitů domácích zvířat. Tyto přípravky obsahují různé insekticidy a jejich kombinace. Jsou známy přípravky s obsahem pyrethroidů, například permethrinu nebo cyfluthrinu, dále přípravky s obsahem imidaclopridu, který se váže na nikotinové receptory hmyzu umístěné na postsynaptických receptorech, nebo přípravky obsahující kombinaci permethrinu a imidaclopridu. Další skupinou látek používaných k ošetření zvířat za účelem eradikace výskytu cizopasných členovců jsou avermektiny. Velkou nevýhodou těchto přípravků je jejich nepoužitelnost u koček, pro které jsou použité účinné látky toxické. U některých přípravků se objevuje také kombinace pyrethroidů s růstovými regulátory, což je například kombinace permethrinu s fenoxycarbem.

K moderním insekticidům patří také fipronil. Jde o sloučeninu odvozenou od 1-N-pyrazolu ((±)-5-amino-1-(2,6-dichloro-alfa, alfa, alfa-trifluoro-p-tolyl)-4-trifluoromethylsulfenyl-pyrazol-3-karbonitril), mající následující strukturální vzorec:

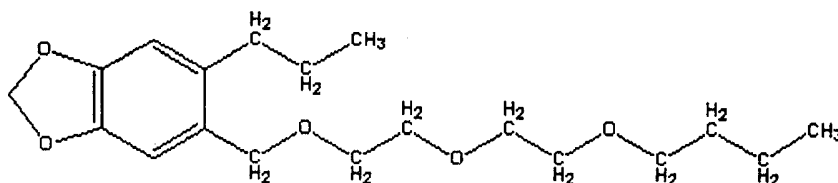


Ve veterinárních léčivých přípravcích je fipronil obsažen samotný, např. v podobě obohaceného S-enantiomeru, jak je popsáno ve vynálezu dle CZ PV 2001-3670, nebo v kombinaci s některým z růstových regulátorů, konkrétně např. S-methoprenem, což je uváděno ve vynálezu dle CZ PV 1997-3685.

Nevýhodou dosud používaných a popsaných přípravků je možný toxický vliv na některé druhy živočichů, například na psy a kočky, a zejména pak častý výskyt rezistence členovců proti účinným insekticidům. Jedním z nejvýznamnějších mechanismů vzniku této rezistence je biologická degradace insekticidu enzymatickými systémy mikrozomů členovců.

Pro potlačení rezistence vůči pyrethroidům je v současné době obecně používán piperonyl butoxid. Je to sloučenina, která sama nepůsobí jako insekticid, avšak má schopnost působit synergicky s celou řadou insekticidů, zejména tedy ze skupiny pyrethroidů. Jeho synergické působení je realizováno na úrovni mikrozomů, kde ovlivňuje zejména činnost P450 cytochromoxidázy, čímž zabraňuje detoxikaci insekticidní látky. Jak uvádějí Hainzl & Casida (1996: Fipronil insecticide: Novel photochemical desulfinylation with retention of neurotoxicity. Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 93, pp. 12764-12767), zvyšuje u hmyzu piperonyl butoxid významně také neurotoxické působení fipronilu.

Příkladem inhibitoru oxygenáz cytochromu P450 je piperonyl butoxid (5-[2-(2-butoxyethoxy)ethoxymethyl]-6-propyl-1,3-benzodioxol) mající následující strukturální vzorec :



Vynález si pak klade za úkol vyvinutí přípravku na bázi kombinace fipronilu s inhibitory oxygenáz cytochromů P450 sloužícího k potlačení možnosti vzniku rezistence u ektoparazitických členovců cílové skupiny domácích zvířat, a to zejména psů a koček.

Podstata vynálezu

Uvedený úkol v podstatě řeší antiparazitární veterinární přípravek k hubení ektoparazitů malých savců, zejména domácích zvířat, využitelný s výhodou pomocí lokální spot on aplikace a přispívající k získání dlouhodobé ochrany ošetřovaného zvířete. Podstatou vynálezu je, že jako účinné složky obsahuje kombinaci fipronilu a alespoň jednu sloučeninu ze skupiny inhibitorů oxygenáz cytochromů P450 ve fluidním nosiči.

Další podstatou vynálezu je, že antiparazitární veterinární přípravek obsahuje 5 až 20 % hmotnostních fipronilu a 0,1 až 90 % hmotnostních inhibitoru oxygenáz cytochromů P450, přičemž s výhodou je inhibitor oxygenáz cytochromů P450 tvořen piperonyl butoxidem.

Také je podstatou vynálezu, že antiparazitární veterinární přípravek s výhodou obsahuje kombinaci 10 % hmotnostních fipronilu a 1 % hmotnostních piperonil butoxidu a že fluidní nosič je tvořen kombinací filmotvorného činidla, inhibitoru krystalizace, povrchově aktivní látky a akceleratoru dermální absorpce.

Konečně je podstatou vynálezu, že filmotvorné činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující polyvinylpyrolidony o různém stupni polymerace a že povrchově aktivní látky jsou vybrány ze skupiny látek neiontových, zejména polysorbátů o různém stupni polymerace.

Přípravkem dle složení podle vynálezu se dosahuje nového a vyššího účinku v tom, že vhodnou volbou kombinace insekticidu s příslušnými inhibitory byla vyvinuta léková forma pro spot on aplikaci, umožňující protrahovaný účinek proti ektoparazitům malých savců. Po spot on aplikaci dochází k rychlému vstřebání obou účinných látek do podkoží, kde se s ohledem na jejich lipofilní charakter vytváří depotum, z něhož se účinné látky postupně uvolňují zpět na povrch těla v reziduálních množstvích dostačujících pro usmrcení cizopasných členovců po dobu několika týdnů až měsíců. Tato doba je dostačující pro zamezení případného přenosu původců Lymeské borreliózy a klíšťové encefalitidy. Přípravek poskytuje ochranu proti klíšťatům po dobu minimálně 1 měsíce a proti blechám a všenkám minimálně po dobu 2 – 3 měsíců.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 – použití přípravku proti napadení psů a koček klíšťaty

Přípravek s obsahem 10 % fipronilu a 0,5 % piperonyl butoxidu byl aplikován na povrch těla 6 psům a 6 kočkám v množství 0,5 – 1,34 ml. Dva dny před aplikací přípravku bylo na každé z ošetřených zvířat nainfestováno 50 dospělých samic

klíštěte obecného (*Ixodes ricinus*). Další infestace byly provedeny 5., 12., 19., 26., 33. a 40. den po aplikaci přípravku. Vždy 48 hodin po infestaci byla zhodnocena přítomnost živých klíšťat. Současně s testovanou skupinou byla infestace prováděna také u 6 kontrolních neošetřených zvířat. Po aplikaci a ještě 28. den po aplikaci byla zjištěna účinnost přípravku 100 % u psů i koček. 35. den po aplikaci byla zaznamenána u psů účinnost 98,64%, u koček 98,7%.

Přípravek o výše uvedeném složení byl aplikován v terénních podmínkách celkem 50 psům a 20 kočkám různých plemen, pohlaví a hmotnostních kategorií. Psům s hmotností do 10 kg bylo aplikováno 0,67 ml přípravku, psům s hmotností od 10 do 20 kg bylo aplikováno 1,34 ml přípravku, psům s hmotností od 20 do 40 kg bylo aplikováno 2,68 ml a konečně psům s hmotností vyšší než 40 kg bylo aplikováno 2 x 2,68 ml přípravku. U všech ošetřených zvířat byla při aplikaci nalezena přisátá klíšťata. Při kontrole 48 hodin po aplikaci již nebylo na zvířatech nalezeno žádné živé klíště. Všechna ošetřená zvířata byla následně kontrolována majiteli každých 7 dní od aplikace. Po dobu 5 týdnů nebyla na ošetřených zvířatech nalezena živá přisátá klíšťata. Obdobná byla situace u koček, kterým byl aplikován přípravek v množství 0,5 ml bez ohledu na hmotnost.

Příklad 2 – použití přípravku proti napadení psů a koček blechami

Přípravek s obsahem 10 % fipronilu a 0,5 % piperonyl butoxidu byl aplikován na povrch těla 6 psům a 6 kočkám v množství 0,5 – 1,34 ml. Dva dny před aplikací přípravku bylo na každé z ošetřených zvířat nainfestováno 100 dospělých blech rodu *Ctenocephalides*. Další infestace byly provedeny 26., 54. 68., 82., 96. a 110. den po aplikaci přípravku. Vždy 48 hodin po infestaci byla zhodnocena přítomnost živých blech. Současně s testovanou skupinou byla infestace prováděna také u 6 kontrolních neošetřených zvířat každého druhu. Po aplikaci a ještě 98. den po aplikaci byla zjištěna účinnost přípravku 100 % u psů i koček. 112. den po aplikaci byla zaznamenána u psů účinnost 87 %, u koček 92,3 %. U některých jedinců však byla účinnost i 112. den po aplikaci více než 95%.

Přípravek byl aplikován v terénních podmínkách celkem 50 psům a 20 kočkám různých plemen, pohlaví a hmotnostních kategorií. Psům s hmotností do 10 kg bylo aplikováno 0,67 ml přípravku, psům s hmotností od 10 do 20 kg bylo aplikováno 1,34 ml přípravku, psům s hmotností od 20 do 40 kg bylo aplikováno 2,68 ml a konečně psům s hmotností vyšší než 40 kg bylo aplikováno 2 x 2,68 ml přípravku. U všech ošetřených zvířat byla při aplikaci zjištěna silná zblešenost a také výskyt blech v prostředí, ve kterém byli psi chováni. Při kontrole 48 hodin po aplikaci již nebyla na ošetřených zvířatech nalezena žádná živá blecha, přičemž k jejich výraznému úbytku došlo již za 24 hodin. Všechna ošetřená zvířata byla následně kontrolována majiteli každých 14 dnů od aplikace. Ještě za 3 měsíce po aplikaci přípravku nebyly na ošetřených zvířatech nalezeny žádné blechy. Obdobná byla situace u koček, kterým byl aplikován přípravek v množství 0,5 ml bez ohledu na hmotnost.

Jak ukázaly testy snášenlivosti na zvířatech, je přípravek i při aplikaci pětinasobného množství cílovými druhy zvířat, kočkami a psy, velmi dobře snášen a neobjevují se u nich žádné vedlejší reakce. Tato skutečnost je dána velmi nízkou toxicitou obou účinných látek. Toto konstatování rovněž podporují výsledky srovnání hodnoty LT_{50} (LT = Letal Time) testované lékové formy s obsahem samotného fipronilu a téže lékové formy s obsahem fipronilu a piperonyl butoxidu. Při topické aplikaci lékové formy obsahující současně fipronil a piperonyl butoxid dospělým klíšťatům došlo k téměř dvojnásobnému zkrácení LT_{50} ve srovnání se samotným fipronilem. V této kombinaci je významné také potencionované larvocidní působení fipronilu.

Průmyslová využitelnost

Antiparazitární veterinární přípravek k hubení ektoparazitů o složení podle vynálezu je aplikovatelný pomocí lokální spot on aplikace, tedy vtíráním do pokožky, pro veškeré druhy malých savců, zejména domácích zvířat, a to včetně psů a koček, aniž by vzniklo riziko vedlejší reakce při jeho užití.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Antiparazitární veterinární přípravek k hubení ektoparazitů malých savců, zejména domácích zvířat, využitelný s výhodou pomocí lokální spot on aplikace a přispívající k získání dlouhodobé ochrany ošetřovaného zvířete, **vyznačující se tím**, že jako účinné složky obsahuje kombinaci fipronilu a alespoň jednu sloučeninu ze skupiny inhibitorů oxygenáz cytochromů P450 ve fluidním nosiči.
2. Antiparazitární veterinární přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje 5 až 20 % hmotnostních fipronilu a 0,1 až 90 % hmotnostních inhibitoru oxygenáz cytochromů P450.
3. Antiparazitární veterinární přípravek podle nároků 1a 2, **vyznačující se tím**, že inhibitor oxygenáz cytochromů P450 je tvořen piperonyl butoxidem.
4. Antiparazitární veterinární přípravek podle nároků 1až 3, **vyznačující se tím**, že s výhodou obsahuje kombinaci 10 % hmotnostních fipronilu a 1 % hmotnostních piperonil butoxidu.
5. Antiparazitární veterinární přípravek podle nároků 1až 4, **vyznačující se tím**, že fluidní nosič je tvořen kombinací filmotvorného činidla, inhibitoru krystalizace, povrchově aktivní látky a akceleratoru dermální absorpce.
6. Antiparazitární veterinární přípravek podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že filmotvorné činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující polyvinylpyrolidony o různém stupni polymerace.
7. Antiparazitární veterinární přípravek podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní látky jsou vybrány ze skupiny látek neiontových, zejména polysorbátů o různém stupni polymerace.