

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

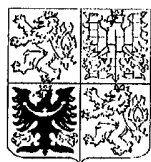
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3825-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19520275**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(**Věstník č. 3/98**)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/02170**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/38165**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 38/15

(71) Přihlášovatel:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Mencke Norbert, Leverkusen, DE;
Harder Achim, Köln, DE;
Jeschke Peter, Leverkusen, DE;
Kölbl Barbara, Köln, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Endoparasitické prostředky

(57) Anotace:

Řešení se týká endoparasitických prostředků, které obsahují alespoň jeden avermectin, 22,23-dihydroavermectin B1 (ivermectiny) nebo milbemycin ze třídy makrocyclických laktonů v kombinaci s cyklickými depsipeptidy, sestávajícími z aminokyselin a hydroxykarboxylových kyselin jako základních stavebních prvků kruhu a se 6 až 30 atomy v kruhu, popřípadě za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu.

CZ 3825-97 A3

Endoparasitické prostředky

Oblast techniky

Vynález se týká nových směsí avermectinů, 22,23-dihydroavermectinů B₁ (ivermectiny) a milbemycinů ze třídy makrocyclických laktonů v kombinaci s cyklickými depsipeptidy, popřípadě za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu, pro zvýšení endoparasitického účinku endoparasitických prostředků.

Dosavadní stav techniky

Gastrointestinální infekce nematody u psů jsou ve většině případů způsobeny druhy tří čeledí nematodů Ascarididae, Ancylostomatidae a Trichuridae. U koček jsou světově rozšířené obzvláště čeledi nematodů Ascarididae a Ancylostomatidae. Po proběhnutí různých vývojových stádií v různých tkáních hostitelského zvířete dochází k patentní infekci gastrointestinálního traktu. Během prepatence a patence infekce způsobují parazitní červi značné problémy speciálně u mladých vzrostlých psů, koček a také u lidí. Terapie nebo profylaktické ošetření je tedy nutně potřebné jak pro léčení již nemocného zvířete, tak také pro udržení zdraví ještě neinfikovaných zvířat.

Ochrana před infekcí u psů a koček je tedy velmi významná jako profylaxe proti lidským infekcím, speciálně u dětí.

Řada nematicidních substancí se již používá jako anti-

thelmika při pěstování zvířat. Aby se dosáhlo efektivní ochrany, používají se vedle čistých sloučenin také kombinace více substancí.

Ovšem účinnost těchto známých kombinací, obzvláště při nižších dávkách, není proti parazitům vždy úplně uspokojiví.

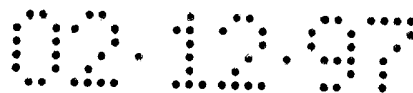
Vedle již uvažovaných gastrointestinálních helminhosních onemocnění u psů a koček se vyskytují další závažné parasitosisy, například filiariosisy, které jsou velmi hostitelsky specifické.

Parazit *Dirofilaria immitis*, *Filaria*, vyskytující se v částech Severní a Jižní Ameriky, Africe, Asii nebo také Austrálii, způsobuje značnou kardiovaskulární dirofilariosu. Těžké patofyziologické změny uvnitř kardiovaskulárního systému, vyskytující se během infekce *Dirofilaria immitis* u psů a koček, mohou způsobovat dramatický průběh nemoci u psů a koček.

Ze známých, anthelminticky aktivních sloučenin má pouze málo účinnosti jako profylaktikum proti *Dirofilaria immitis*.

Anthelminthika, jako je například diethylkarbamazin (DEC), jsou sice účinná, musí se však denně aplikovat během přenosu (komár) původce. Zavedením anthelminthika ivermectin/milbemycin ze třídy makrocyclických laktonů se dá snížit profylaktické ošetření psů a koček pouze na měsíční dávku.

Sice existují endoparasitocidní prostředky s vysokou



efficiencí proti gastrointestinálním nematodům a jiné prostředky proti *Dirofilaria immitis* pro psy a kočky, avšak dosud neměla žádná ze známých sloučenin takové široké spektrum účinku, aby se použila jako terapeutikum jak proti všem gastrointestinálním nematodům, tak také jako profylaktikum proti *Dirofilaria immitis*.

Z tohoto důvodu se používají různé kombinace účinných látek, které vykazují lepší účinek a k tomu mají snížené vedlejší účinky a toxicitu pro hostitele.

Ve většině případů se provádí měsíční profylaktické ošetření *Dirofilaria immitis* s ivermectinem, jako je například ivermectin, ze třídy makrocyclických laktonů v kombinaci s anthelminthikem, jako je pyrantel, nebo benzimidazolem, jako je například albendazol (viz W. C. Campbell, Ann. Rev. Microbiol. 45 (1991), str. 445 až 474 ; J. N. Clark a kol., Am. J. Vet. Res. 53(4), (1992), str. 517 až 520) .

Jako příklad je možno uvést kombinaci, sestávající ze 6,0 µg/kg ivermectinu a 5,0 µg/kg pyrantel-pamoátu. Zatímco tato kombinace zaručuje ošetření a kontrolu *Ascaridů* (*T. canis* a *T. leonina*) a hákovitých červů (*A. canis* a *U. stenocephala*) , není použitelná proti bičíkovitým červům (*T. vulpis*) . Také Milbemycin vykazuje při 500 mg/kg značně slabý účinek proti hákovitému červu *Unicaria stenocephala*, gastrointestinálnímu nematodu, který způsobuje těžkou parazitární u mladých psů (viz. 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).

Kromě toho byl ivermectin úspěšně testován v humánní

medicině jako prostředek proti filarijním infekcím a proti různým gastrointestinálním infekcím nematody. Ale také tyto studie ukázaly, že ivermectin přes vysoké dávkování po mnoho po sobě následujících dnů nemá žádný účinek u pacientů, infikovaných hákovitými a bičíkovitými červy (viz Ottesen & Campbell, J. Antimicrob. Chemother. 34, 1994, str. 195-203) .

Tyto poznatky ukazují, že avermectiny, 22,23-dihydro-avermectiny B₁ (ivermectiny) a milbemyliny ze třídy makrocyclických laktonů dosud nemohou působit jak jednotlivě, tak také v kombinaci a anthelmintikem současně při nízkém dávkování proti oblým, hákovitým a bičíkovitým červům v gastrointestinálním traktu psů a koček.

Podstata vynálezu

Vynálezu se týká endoparasitocidního prostředku, který obsahuje alespoň jeden avermectin, 22,23-dihydroavermectin B₁ (ivermectin) nebo milbemylin ze třídy makrocyclických laktonů v kombinaci s cyklickými depsipeptidy, sestávajícími z aminokyselin a hydroxykarboxylových kyselin jako základních stavebních prvků kruhu a se 6 až 30 atomy v kruhu, popřípadě za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu.

Prostředek podle předloženého vynálezu , který obsahuje kombinaci alespoň jednoho avermectinu, 22,23-dihydro-avermectinu B₁ (ivermectinu) nebo milbemylinu ze třídy makrocyclických laktonů s cyklickými depsipeptidy, sestávajícími z aminokyselin a hydroxykarboxylových kyselin jako základních stavebních prvků kruhu a se 6 až 30 atomy v kruhu, mají neočekávaný synergický efekt.

Tento synergický efekt zůstane v endoparasitocidním prostředí podle předloženého vynálezu, vyvolaný kombinací alespoň jednoho avermectinu, 22,23-dihydroavermectinu B₁ (ivermectinu) nebo milbemycinu ze třídy makrocyclických laktonů s cyklickými depsipeptidy, sestávajícími z aminokyselin a hydroxykarboxylových kyselin jako základních stavebních prvků kruhu a se 6 až 30 atomy v kruhu, zachován také za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu.

Avermectiny se izolují z mikroorganismu *Streptomyces avermitilis* jako mikrobiální metabolity (US 4 310 519) a mohou se vyskytovat jako směs, sestávající z osmi komponent 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 (Schweiz)). Vedle toho se vyskytují také syntetické deriváty, obzvláště 22,23-dihydroavermectin B₁ (ivermectin), interesse (US 4 199 569). Milbemycin B-41 D je možno rovněž fermentativně izolovat ze *Streptomyces hygroskopicus* (viz "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) .

Použití avermectinů, 22,23-dihydroavermectinů B₁ (ivermectiny) a milbemycinů ze třídy makrocyclických laktonů jako endoparasitocidů je již dlouhou dobu známé a je předmětem různých patentových přihlášek a odborných článků (například biologické účinky v : "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and Mylbemycins Part II", . G. Davies a kol, *Chem. Soc. Rev.* 20 (1991), str. 271-339 ; chemické modifikace v : G. Lukacs a kol., (Eds), Springer-Verlag, New York, (1990), kap. 3 ; CydectinTM [Moxidectin a deriváty] : G. T.

Carter a kol., J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), str. 402 až 404 ; EP 423 445-A1) . Použití doramectinu (Pfizer) jako endoparasiticidu je rovněž známé (viz "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie a kol., Vet. Parasitol. 49 (1993), str. 5 až 15).

Dále jsou kombinace avermectinů, 22,23-dihydroavermectinů B₁ (ivermectiny) nebo milbemycinů s určitými třídami anthelminthik, jako jsou například benzimidazoly, salicylamidy, levamisol, pyrantel nebo paraziquantel, předměty různých patentových přihlášek (například GB 2 252 730, GB 2 224 933 , GB 2 213 722 a EP-OS 59 074) .

Cyklický depsipeptid PF 1022 A a jeho účinek proti endoparasitům jsou známé 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) .

Další cyklické depsipeptidy a jejich endoparasiticidní účinky jsou předměty následujících patentových přihlášek : cyklooktadepsipeptidy : 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-přihlášky P 4 437 198.5 a P 4 440 193.0 ; jakož i cyklotetradepsipeptidy : EP-OS 664 297 .

Paraziquantel, totiž 2-(cyklohexylkarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin-4-on a jeho účinek proti endoparasitům jsou známé z DE-P 2 362 539 .

Epsiprantel, totiž 2-(cyklohexylkarbonyl)-
-2,3,6,7,8,12b-hexahydro-pyrazino[2,1-a]-[2]benzazepin-
-4(1H)-onu a jeho účinky proti endoparasitům jsou známé z
EP-OS 134 a EP-OS 185 012.

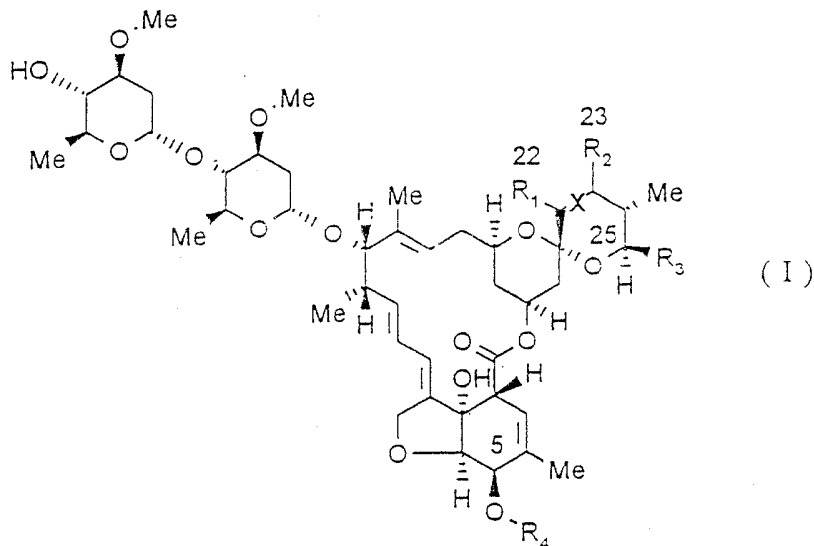
Použití paraziquantelu a epsiprantelu pro zvýšení
endoparasitocidního účinku cyklických depsipeptidů, sestá-
vajících z aminokyselin a hydroxykarboxylových kyselin jako
základních stavebních prvků kruhu a se 6 až 30 atomy
v kruhu, jsou předmětem zveřejněné patentové přihlášky EP-OS
662 326 .

Předmětem předloženého vynálezu tedy jsou endoparasi-
toidní prostředky, které obsahují alespoň jeden avermectin,
22,23-dihydroavermectin B1 (ivermectin) nebo milbemycin ze
třídy makrocyclických laktonů v kombinaci s cyklickými
depsipeptidy, sestávajícími z aminokyselin a hydroxykarboxy-
lových kyselin jako základních stavebních prvků kruhu a se
6 až 30 atomy v kruhu, popřípadě za přítomnosti paraziquan-
telu nebo epsiprantelu.

Předmětem předloženého vynálezu je dále použití
avermectinů, 22,23-dihydroavermectinů B1 (ivermectiny) nebo
milbemycinů ze třídy makrocyclických laktonů v kombinaci
s cyklickými depsipeptidy, sestávajícími z aminokyselin
a hydroxykarboxylových kyselin jako základních stavebních
prvků kruhu a se 6 až 30 atomy v kruhu, popřípadě za
přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu, pro výrobu
endoparasitocidních prostředků.

Jako příklady je možno uvést jako kombinační partnery
ze skupiny mikrobielních metabolitů avermectiny a jejich

deriváty. U těchto sloučenin se jedná o látkovou směs makrolidních laktonů obecného vzorce I



ve kterém mají R¹ až R⁴ významy uvedené v následující tabulce 1 a X může značit jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi polohou C₂₂ a C₂₃ (-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-) .

V případě dvojně vazby se v polohách C₂₂ a C₂₃ nenacházejí žádné substituenty (R¹, R²) .

T a b u l k a 1

makrocyclický lakton	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectin A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectin B _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1a}	-CH ₂ -CH ₂ -	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-iso-Pr	-H
Doramectin	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-dihydroavermectin B₁ značí ivermectin B₁ ;

sec-Bu značí sekundární butylovou skupinu ;

iso-Pro značí isopropylovou skupinu ;

Chx značí cyklohexylovou skupinu a

Me značí methylovou skupinu.

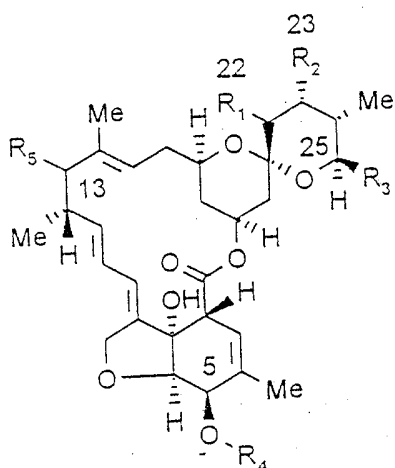
Avermectiny a 22,23-dihydroavermectiny B₁ (ivermectiny) obecného vzorce I se používají zpravidla jako směsi. Obzvláště zajímavý je při tom produkt abamectin, který v podstatě obsahuje avermectiny B₁ a jejich hydrogenační

produkty 22,23-dihydroavermectiny B₁ (ivermectiny) .

Indexem "b" označené sloučeniny makrocyclických laktonů, které mají v poloze C₂₅ isopropylový zbytek, se nemusí nutně oddělovat od indexem "a" označovaných sloučenin, které mají v poloze C₂₅ sek.-butylovou skupinu. Isoluje se zásadně směs obou substancí, sestávající z >80 % sek.-butylderivátu (B_{1a}) a <20 % isopropylderivátu (B_{1b}), která se může podle předloženého vynálezu použít. Při tom se mohou u stereoisomerů nacházet substituenty v poloze C₁₃ a C₂₃ jak v α-poloze, tak také v β-poloze na kruhovém systému, to znamená nad nebo pod rovinou molekuly. V každém případě jsou podle předloženého vynálezu zohledněny všechny stereoisomery.

Milbemyciny mají stejnou makrolidní strukturu jako avermectiny nebo 22,23-dihydroavermectiny B₁ (ivermectiny), nenesou ale žádné substituenty v poloze 13 (to znamená že chybí fragment disacharidu oleandrosy) (R⁵ = vodík) .

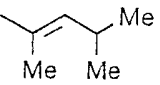
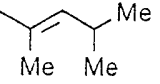
Příkladně je možno jako milbemyciny ze třídy makrocyclických laktonů uvést sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém mají R^1 až R^5 významy, uvedené v následující tabulce 2 .

T a b u l k a 2

Makrocyclisches Lacton	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
Milbemycin B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectin	-H	-OH		-H	-H
Moxidectin	-H	=N-O-Me		-H	-H

iso-Pr značí isopropylovou skupinu .

Z kombinačních partnerů sloučenin vzorců I a II jsou podle předloženého vynálezu obzvláště zajímavé následující makrocyclické laktony :

avermectin B_{1a}/B_{1b} ,

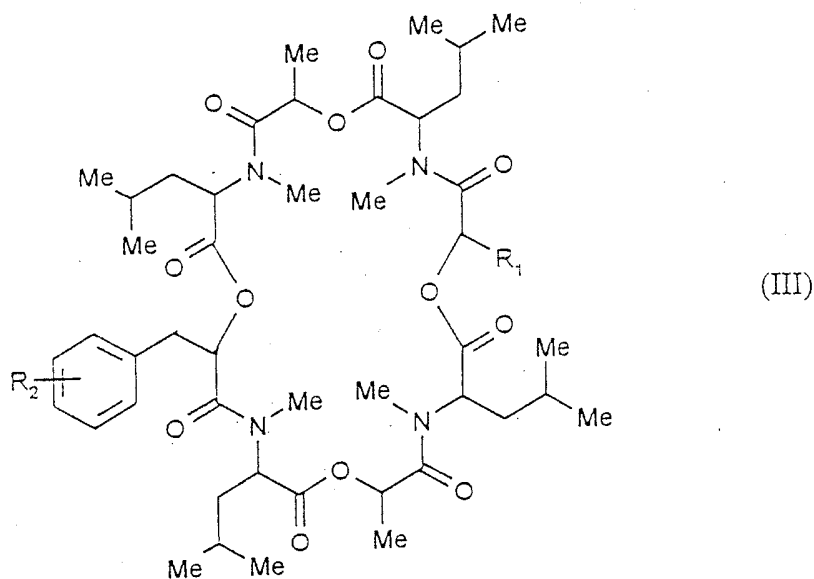
22,23-dihydroavermectin B_{1a}/B_{1b} (popřípadě ivermectin B_{1a}/B_{1b})

doramectin

moxidectin .

Jako výhodné kombinační partnery s výše uvedenými makrocyclickými laktony vzorce I a II je možno uvést podle předloženého vynálezu cyklické depsipeptidy se 24 atomy v kruhu.

K depsipeptidům se 24 atomy v kruhu se počítají sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

R¹ značí popřípadě substituovanou benzylovou skupinu, přičemž jako substituenty je možno uvést vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště metylovou skupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, obzvláště fluoru, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxykupinu nebo terc.-butoxykupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, di-alkylaminoskupinu, obzvláště dimethylaminoskupinu nebo

diethylaminoskupinu, N-morfolinylovou skupinu, N-pyrrolidinylovou skupinu nebo N-piperidinylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště metylovou skupinu, hydroxyskupinu, atom halogenu, obzvláště fluoru, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxyskupinu nebo terc.-butoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu, obzvláště dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu, N-morfolinylovou skupinu, N-pyrrolidinylovou skupinu nebo N-piperidinylovou skupinu, přičemž

a) v případě, že R^1 značí benzylovou skupinu, potom

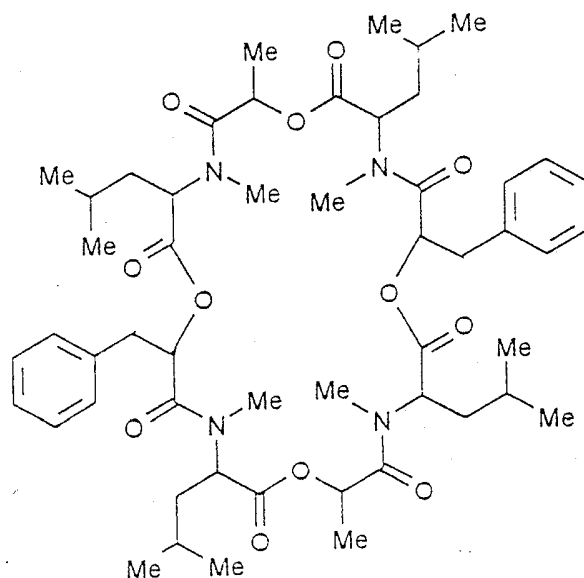
R^2 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxyskupinu, atom halogenu, obzvláště fluoru, nebo alkenyloxyskupinu, obzvláště allyloxyskupinu a

b) v případě, že R^1 značí metylovou skupinu, potom

R^2 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, dialkylaminoskupinu, obzvláště dimethylaminoskupinu nebo N-morfolinylovou skupinu.

Ve smyslu předloženého vynálezu se mohou použít všechny sloučeniny obecného vzorce III , které se mohou vyskytovat v opticky aktivních stereoisomerních formách nebo jako racemické směsi. Výhodně se však podle předloženého vynálezu používají opticky aktivní, stereoisomerní formy sloučenin obecného vzorce III . Obzvláště výhodně se používají cyklické depsipeptidy, které jsou složené z L-konfigurovaných aminokyselin a D-konfigurovaných hydroxykarboxylových kyselin.

Příkladně je možno uvést jako cyklický depsipeptid z EP-OS 382 173 a EP-OS 503 538 známou sloučeninu PF 1022A vzorce IIIa , ve kterém R^1 značí benzylovou skupinu a R^2 značí vodíkový atom

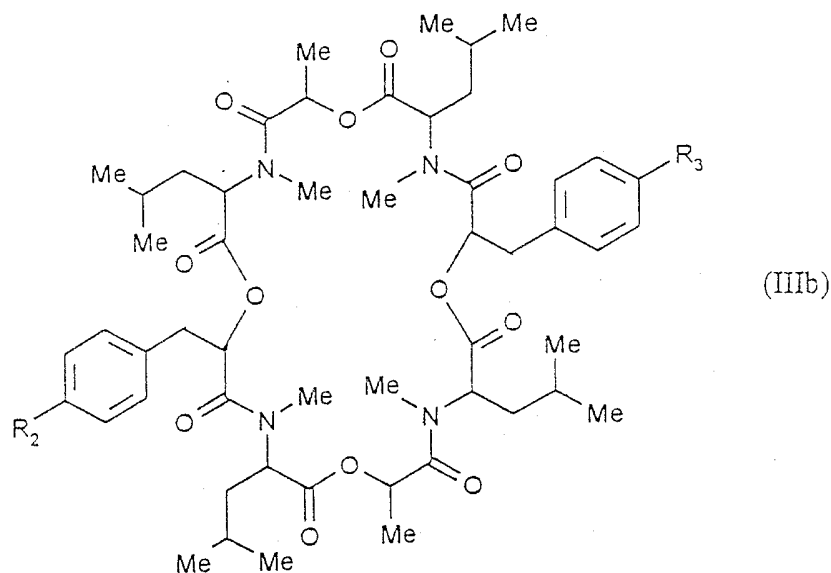


(IIIa)

Kroě toho je možno jako depsipeptidy uvést sloučeniny, známé z WO 93/19053 a EP-A1 0 634 408 .

Obzvláště je možno jako depsipeptidy uvést sloučeniny,

známé z WO 93/19053 a EP-A1 0 634 408 , následujícího vzorce IIIb , ve kterém R^1 značí R^3 substituovanou benzylovou skupinu :

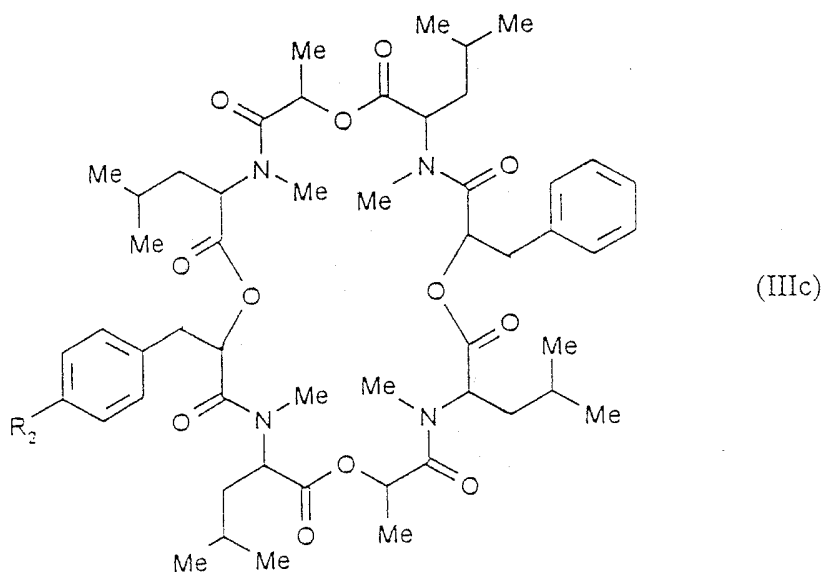


ve kterém

R^2 a R^3 značí N-morfolinylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu .

Dále je možno jako depsipeptidy uvést sloučeniny, známé z WO 94/19334 .

Obzvláště je možno jako depsipeptidy uvést sloučeniny, známé z WO 94/19334 následujícího vzorce IIIc , ve kterém značí R^1 benzylovou skupinu :

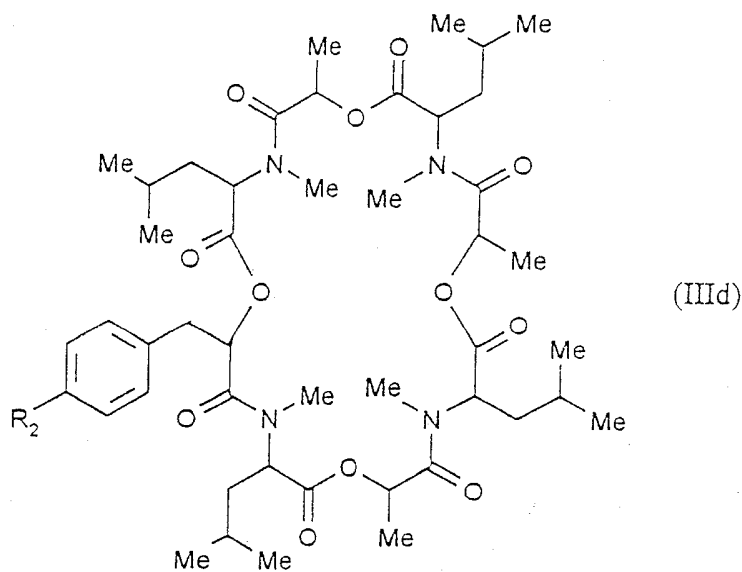


přičemž

R^2 značí hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo terc.-butoxyskupinu.

Konečně je možno jako depsipeptidy jmenovat sloučeiny, známé z WO 95/07272 .

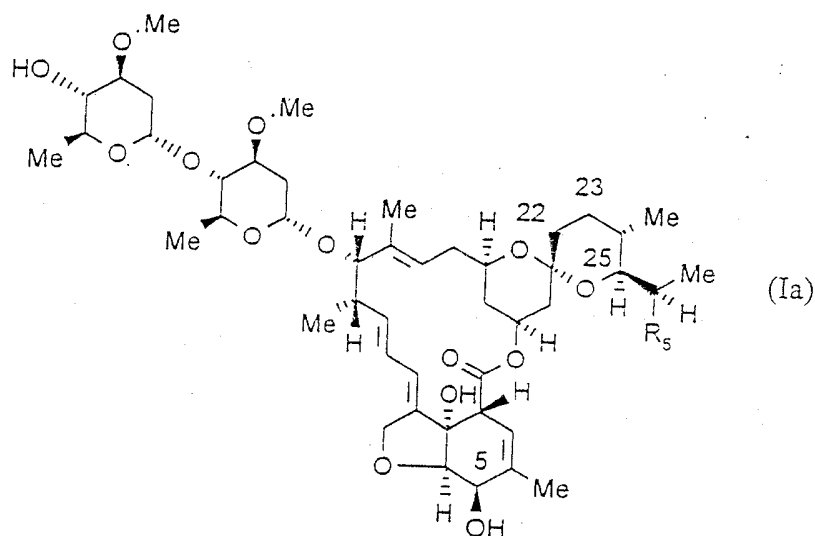
Obzvláště je možno jako depsipeptidy jmenovat sloučeiny, známé z WO 95/07272, následujícího vzorce IIId , ve kterém značí R^1 methylovou skupinu :



přičemž

R^2 značí methoxyskupinu, dimethylaminoskupinu nebo N-morfolinylovou skupinu.

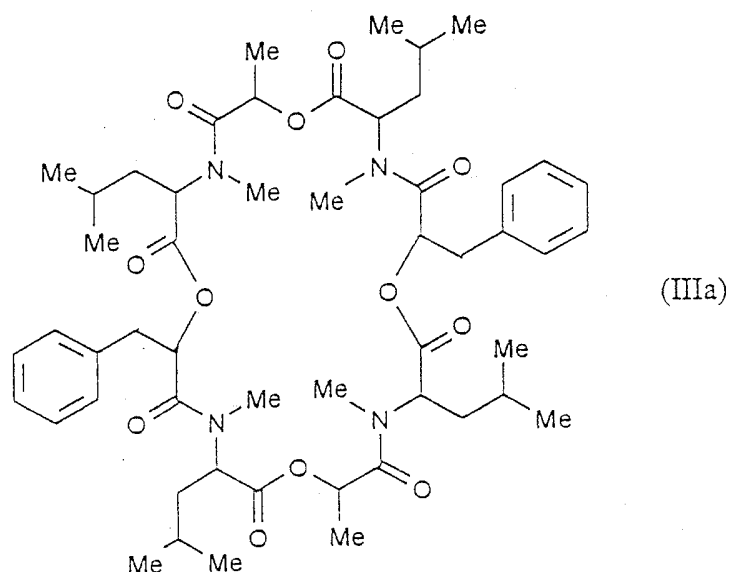
Ve většině výhodných složení endoparasiticidních prostředků podle předloženého vynálezu se jako kombinční partneři podle předloženého vynálezu vzájemně kombinují 22,23-dihydroavermectiny B_{1a}/B_{1b} (ivermectiny B_{1a}/B_{1b}) obecného vzorce Ia ze třídy makrocyclických laktonů



ve kterém

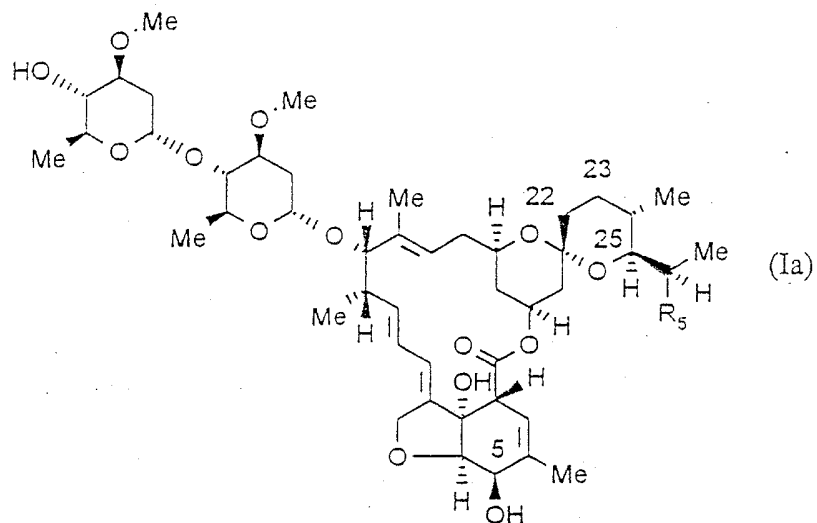
R⁵ značí methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

s cyklickým depsipeptidem PF 1022A vzorce IIIa



popřípadě za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu, v synergicky působících poměrech.

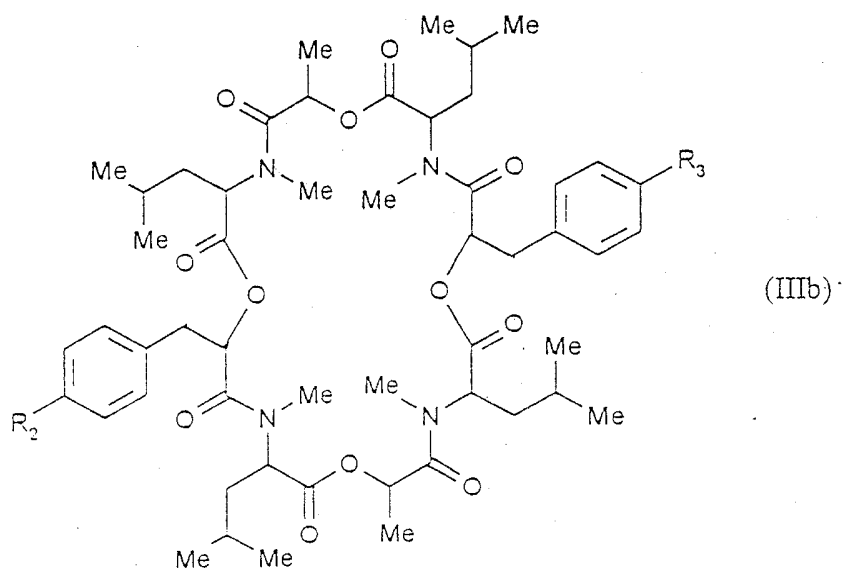
V dalším speciálně výhodném složení endoparasitocidních prostředků podle předloženého vynálezu se jako kombinální partneři podle předloženého vynálezu vzájemně kombinují 22,23-dihydroavermectiny B_{1a}/B_{1b} (ivermectiny B_{1a}/B_{1b}) obecného vzorce Ia ze třídy makrocyclických laktonů



ve kterém

R^5 značí methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

s cyklickým depsipeptidem vzorce IIIb



ve kterém

R^2 a R^3 značí N-morfolinylovou skupinu,

popřípadě za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu, v synergicky působících poměrech.

Podle předloženého vynálezu se mohou sloučeniny vzorce I , II a III také kombinovat se dvěma nebo více uvedenými účinnými látkami, popřípadě za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu.

Endoparasitická účinnost kombinací účinných látek podle předloženého vynálezu je podstatně vyšší, než by bylo možno očekávat z účinků jednotlivých komponent. Použitím těchto kombinací je proto možno redukovat aplikovaná množství jednotlivých komponent. Jejich použití tedy přináší ekonomické a ekologické výhody.

Prostředky podle předloženého vynálezu jsou vhodné při dobré toxicitě pro teplokrevné pro potírání endoparasitů, kteří se vyskytují u lidí a při chovu a pěstování zvířat, jako jsou chovná zvířata, užitková zvířata, zvířata v zoologických zahradách, laboratorní a pokusná zvířata a zvířata chovaná pro potěšení. Jsou při tom účinné proti všem nebo jednotlivým vývojovým stádiím škůdců, jakož i proti resistantním a normálně citlivým druhům. Potíráním patogenních endoparasitů se mají potlačit onemocnění, případy úmrtí a snížení výkonu (například při produkci masa, mléka, vlny, kůže, vajec, medu a podobně) , takže použitím účinných látek je umožněné hospodárnější a jednodušší využití zvířat.

K patogenním endoparasitům se počítají Cestody, Trematody, Nematody a Acantocéphaly, obzvláště :

Ze třídy Pseudophylidea například :

Diphyllobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp. a Diphlogonoporus spp..

Ze třídy Cyclophyllidea například :

Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomsa spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andyra 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 Diplopylidiu spp..

Z podtřídy Monogenea například:

Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp. a Polystoma spp..

Z podtřídy Digenea například:

Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia 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., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp. a

Metagonismus spp..

Ze třídy Enoplida například:

Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp. a Trichinella spp..

Ze třídy Rhabditia například:

Micronema spp. a Strongyloides spp..

Ze třídy Strongylida například:

Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cylindropharynx spp., Poteriosomum 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., Neostongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., elaphostongylus spp., Parelaphostongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Gilaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostartagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp. a Ollulanus spp..

Ze třídy Oxyurida například:

Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp. a Heterakis spp..

Ze třídy Ascaridia například:

Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Tarascaris spp., Anisakis spp. a Ascaridia spp..

Ze třídy Spirurida například:

Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp.,
Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia
spp. a Dracunculus spp..

Ze třídy Filariida například:

Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa
spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp.,
Wuchereria spp. a Onchocerca spp..

Ze třídy Gigantorhynchida například:

Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp.
a Prosthenoorchis spp..

K chovným a užitkovým zvířatům patří savci, jako jsou například krávy, koně, ovce, prasata, kozy, velbloudi, vodní bůboly, osli, králíci, daňci, sobi a kožešinová zvířata, jako jsou norci, činčily a mývali, dále ptáci, jako jsou například kuřata, husy, krůty a kachny, sladkovodní a mořské ryby, jako jsou například pstruzi, kapři a úhoři a také plazi a hmyz, například včely a bourec morušový.

K laboratorním a pokusným zvířatům patří myši, krysy, morčata, křečci, psi a kočky.

Ke zvířatům, chovaným pro potěšení, patří psi a kočky.

Aplikace účinných látek se může provádět jak profylakticky, tak také terapeuticky.

Aplikace účinných látek se provádí přímo nebo ve formě vhodných přípravků enterálně, parenterálně, dermálně,

nasálně, zpracováním okolí nebo pomocí tvarových těles, obsahujících účinnou látku, jako jsou například proužky, destičky, pásy, obojky, ušní známky, pásy na končetiny a značkovací zařízení.

Enterální aplikace účinné látky se provádí například orálně ve formě prášků, tablet, kapslí, past, nápojů, granulátů, orálně aplikovatelných roztoků, suspensí nebo emulzí, boli, medikovaného krmiva nebo pitné vody. Dermální aplikace se provádí například formou máčení (dippen), postřikování (sprej) nebo polévání (pour-on a spot-on). Par-enterální aplikace se provádí formou injekcí (intramuskulární, subcutánní, intravenosní, intraperitoneální) nebo implantáty.

Jako vhodné přípravky je možno uvést :

Roztoky, jako jsou injekční roztoky, orální roztoky, koncentráty pro orální aplikaci po zředění, roztoky pro použití na kůži nebo v tělních dutinách, polévací přípravky a želé ;

Emulse a suspense pro orální nebo dermální aplikaci, jakož i pro injekce, polopevné přípravky ;

Přípravky, u kterých je účinná látka zabudována v mastovém základu nebo v emulsním základu olej ve vodě nebo voda v oleji ;

Pevné přípravky, jako jsou prášky, premixy nebo koncentráty, granuláty, pelety, tablety, boli, kapsle ; aerosoly a inhaláty, tavarová tělesa s obsahem účinné látky.



Injekční roztoky se aplikují intravenosně, intramuskulárně a subcutánně.

Injekční roztoky se vyrobí tak, že se účinná látka rozpustí ve vhodném rozpouštědle a přidají se eventuelně přísady, jako jsou látky zprostředkující rozpouštění, kyseliny, base, puřovací soli, antioxidanty a konzervační prostředky. Získané roztoky se potom sterilně filtrují a plní.

Jako rozpouštědla je možno uvést fyziologicky přijatelná rozpouštědla, jako je například voda, alkoholy, jako je ethylalkohol, butylalkohol, benzylalkohol, glycerol, propylenglykol a dále polyethylenglykoly, N-methyl-pyrrolidon a jejich směsi.

Účinné látky se mohou případně také rozpustit ve fyziologicky přijatelných rostlinných nebo syntetických olejích, které jsou pro injekce vhodné.

Jako prostředky usnadňující rozpouštění je možno uvést rozpouštědla, která podporují rozpouštění účinné látky v hlavním rozpouštědle nebo zabraňují jejímu vysrážení. Jako příklady je možno uvést polyvinylpyrrolidon, polyoxyethylovaný ricinový olej a polyoxyethylovaný sorbitanester.

Konzervační činidla jsou například benzylalkohol, trichlorbutanol, estery kyseliny p-hydroxybenzoové a n-butylalkohol.

Orální roztoky se používají přímo. Koncentráty se orálně aplikují po předchozím naředění na požadovanou koncentraci. Orální roztoky a koncentráty se vyrábějí stejně

jako je popsáno u injekčních roztoků, může se však vypustit sterilní práce.

Roztoky pro aplikaci na kůži se nakapávají, natírají, vtírají, nastříkují nebo rozprašují. Tyto roztoky se vyrobí stejně, jako je popsáno u injekčních roztoků.

Může být výhodné při výrobě přidávat zahušťovací činidla. Jako zahušťovací činidla je možno uvést anorganická zahušťovací činidla, jako jsou bentonity, koloidní kyselina křemičitá nebo monostearát hlinitý, nebo organická zahušťovací činidla, jako jsou deriváty celulosy, polyvinylalkoholy a jejich kopolymery, akryláty a methakryláty.

Gely se nanášejí nebo natírají na kůži, nebo se vnášejí do tělních dutin. Tyto gely se vyrobí tak, že se připraví roztoky postupem popsaným u injekčních roztoků, a smísí se s takovým množstvím zahušťovacího činidla, že vznikne čirá hmota s mastí podobnou konsistencí. Jako zahušťovací činidla se používají činidla, která jsou uvedena výše.

Prostředky pro nalévání se nalijí nebo nastříkají na ohraničené oblasti kůže, přičemž účinná látka pronikne kůží a systemicky působí.

Prostředky pro nalévání se vyrobí tak, že se účinná látka rozpustí, suspenduje nebo emulguje ve vhodném pro kůži přijatelném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Případně se mohou přidat další pomocné látky, jako jsou barviva, resorpci podporující látky, antioxidanty, ocgranné prostředky vůči světlu a látky zprostředkující přilnavost.

Jako rozpouštědla je možno uvést vodu, alkanoly, glykoly, polyethylenglykoly, glycerol, aromatické alkoholy, jako je například benzylalkohol, fenylethylalkohol nebo fenoxethylalkohol, estery, jako je například ethylester kyseliny octové, butylester kyseliny octové a benzylester kyseliny benzoové, ethery, jako jsou například alkylen-glykolalkylethery, jako dipropylenglykolmonomethylether a diethylenglykolmonobutylether, ketony, jako je například aceton a methylethylketon, aromatické a/nebo alifatické uhlovodíky, rostlinné nebo syntetické oleje, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a 2,2-dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Barviva jsou všechna barviva, přípustná pro použití na zvířatech, která se dají rozpustit nebo suspendovat.

Jako resorpci podporující látky je možno uvést například dimethylsulfoxid, oleje, jako je isopropylmyristát a dipropylenglykolpelargonát, silikonové oleje, estery mastných kyselin, triglyceridy a mastné alkoholy.

Antioxidanty jsou siřičitany nebo meta-hydrogensiřičitany, jako je meta-hydrogensiřičitan draselný, kyselina askorbová, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol nebo tokoferol.

Jako látku chránící vůči světlu je možno například uvést kyselinu novantisolovou.

Látky zprostředkující přilnavost jsou například deriváty celulosy, deriváty škrobu, polyakryláty, přírodní polymery, jako jsou algináty, nebo želatina.

Emulze se mohou aplikovat orálně, dermálně nebo jako injekce.

Emulze jsou buď typu voda v oleji nebo typu olej ve vodě.

Uvedené emulze se vyrobí tak, že se účinná látka rozpustí buď v hydrofobní nebo v hydrofilní fázi a tato se homogenisuje za pomoci vhodných emulgátorů a popřípadě dalších pomocných látek, jako jsou barviva, resorpci podporující látky, konzervační látky, antioxidanty, ochranné látky vůči světlu a viskozitu zvyšující látky, s rozpouštědlem druhé fáze.

Jako hydrofobní fáze (oleje) je možno jmenovat parafinové oleje, silikonové oleje, přírodní rostlinné oleje, jako je například sezamový olej, mandlový olej a ricinový olej, syntetické glyceridy, jako je biglycerid kyseliny kaprylové a kaprinové, směsi triglyceridů s rostlinnými mastnými kyselinami s délkou řetězce s 8 až 12 uhlíkovými atomy nebo jinými speciálně zvolenými přírodními mastnými kyselinami, směsi parciálních glyceridů nasycených nebo nenasyčených, eventuelně také hydroxylové skupiny obsahujících mastných kyselin nebo monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselin s 8 až 10 uhlíkovými atomy.

Dále je možno jmenovat estery mastných kyselin, jako je například ethylstearát, di-n-butyryladipát, hexylester kyseliny laurinové, dipropylenglykolpelargonát, estery rozvětvených mastných kyselin se střední délkou řetězce s nasycenými mastnými alkoholy se 16 až 18 uhlíkovými atomy, isopropylmyristát, isopropylpalmitát, estery kyseliny kapryl/kaprinové s nasycenými mastnými alkoholy s délkou



řetězce s 12 až 18 uhlíkovými atomy, oleylester kyseliny olejové, decylester kyseliny olejové, ethyloléát, ethylester kyseliny mléčné, voskovité estery mastných kyselin, jako je umělý tuk mastné žlázy kachen, dibutylftalát, diisopropylester kyseliny adipové, směsi uvedených esterů a podobně.

Také je možno uvést mastné alkoholy, jako je isotri-decylalkohol, 2-oktyldodecylalkohol, cetylstearylalkohol nebo oleylalkohol a mastné kyseliny, jako je například kyselina olejová, nebo jejich směsi.

Jako hydrofilní fázi je možno uvést :
vodu a alkoholy, jako je například propylenglykol, glycerol, sorbitol a jejich směsi.

Jako emulgátory se používají :
neionogenní tensidy, například polyoxyethylovaný ricinový olej, polyoxyethylovaný sorbitanmonooleát, sorbitanmonostearát, glycerolmonostearát, polyoxyethylstearát nebo alkylfenolpolyglykolether ;

amfolytické tensidy, jako je například di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionát nebo lecitin ;

anionaktivní tensidy, jako je například Na-laurylsulfát, ethersulfáty mastných alkoholů nebo monoethanolaminová sůl esterů kyseliny mono/dialkylpolyglykoletherortofosforečné ;

kationaktivní tensidy, jako je například cetyltrimethylamoniumpchlorid.

Jako další pomocné látky se mohou použít viskozitu

zvyšující a emulze stabilisující látky, jako je například karboxymethylcelulosa, methylcelulosa a jiné deriváty celulosy a škrobu, polyakryláty, algináty, želatina, arabská guma, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, kopolymery z methylvinyletheru a anhydridu kyseliny maleinové, polyethylenglykoly, vosky, koloidní kyselina křemičitá nebo směsi uvedených látek.

Suspense se mohou aplikovat orálně, dermálně nebo jako injekce. Vyrobit se tak, že se účinná látka suspenduje v nosné kapalině, popřípadě za přídavku dalších pomocných látek, jako jsou smáčedla, barviva, resorpci podporující látky, konzervační látky, antioxidanty, ochranná činidla vůči působení světla a podobně.

Jako nosné kapaliny je možno použít všechna homogenní rozpouštědla a směsi rozpouštědel.

Jako smáčedla (dispergační činidla) je možno jmenovat již výše uvedené tensidy.

Jako další pomocné látky se mohou použít látky již výše uvedené.

Polopevné přípravky se mohou aplikovat orálně nebo dermálně. Liší se od výše popsanych suspensí a emulsí pouze svojí vyšší viskositou.

Pro výrobu pevných přípravků se účinná látka smísí s vhodným nosičem, popřípadě za přídavku pomocných látek, a převede se na požadovanou formu.

Jako nosiče je možno uvést všechny fyziologicky při-

jatelné pevné inertní látky. Jako takové slouží anorganické a organické látky. Anorganické látky jsou například chlorid sodný, uhličitany, jako je uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitany, oxid hlinitý, kyselina křemičitá, jílové zeminy, srážený nebo koloidní oxid křemičitý nebo fosforečnany.

Organické látky jsou například cukr, celulósa, živiny a krmiva, jako je sušené mléko, živočišná moučka a obilná mouka nebo šrot, nebo škrob.

Pomocné látky jsou konzervační činidla, antioxidanty, barviva a podobně, které již byly výše jmenovány.

Dalšími pomocnými látkami jsou maziva, jako je například stearát hořečnatý, kyselina stearová, mastek a bentonit, rozpadání podporující látky, jako jsou škroby nebo příčně zesítený polyvinylpyrrolidon, pojiva, jako je například škrob, želatina nebo lineární polyvinylpyrrolidon, jakož i suchá pojiva, jako je mikrokrystalická celulósa.

Účinné látky se mohou v přípravcích vyskytovat také ve směsi se synergisty nebo s jinými účinnými látkami, působícími proti patogenním endoparasitům. Takovéto účinné látky jsou například L-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazothiazol, benzimidazolkarbamát nebo pyrantel.

Přípravky vhodné k aplikaci obsahují účinnou látku v koncentracích 10 ppm až 20 % hmotnostních, výhodně 0,1 až 10 % hmotnostních.

Přípravky, které se před použitím ředí, obsahují účinnou látku v koncentraci 0,5 až 90 % hmotnostních, výhodně 5 až 50 % hmotnostních.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné k dosažení účinných výsledků používat asi 10 až 100 mg účinné látky na jeden kilogram tělesné hmotnosti za den, výhodně 10 až 50 mg směsi účinných látek.

V endoparasitocidních prostředcích podle předloženého vynálezu se v případě použití u psů, chovaných pro potěšení, udržuje všeobecně poměr makrocyclických laktonů ku depsipeptidům 1 : 500 až 1000 , výhodně 1 : 500 až 850 a zcela obzvláště výhodně 1 : 500 .

Dále se v endoparasitocidních prostředcích podle předloženého vynálezu v případě použití u koček, chovaných pro potěšení, udržuje všeobecně poměr makrocyclických laktonů ku depsipeptidům 1 : 150 až 500 , výhodně 1 : 150 až 350 a zcela obzvláště výhodně 1 : 150 až 200 .

Konečně se v endoparasitocidních prostředcích podle předloženého vynálezu v případě použití u užitkových zvířat udržuje všeobecně poměr makrocyclických laktonů ku depsipeptidům 1 : 20 až 400 , výhodně 1 : 20 až 250 a zcela obzvláště výhodně 1 : 20 až 50 .

Ve smyslu předloženého vynálezu mohou endoparasitocidní prostředky obsahovat vedle alespoň jednoho makrocyclického laktonu a depsipeptidu také paraziquantel nebo epsiprantel. V těchto případech se všeobecně v této kombinaci podle předloženého vynálezu použije hmotnostní poměr makrocyclického laktonu k parazuquantelu nebo epsiprantelu, který odpovídá poměru s depsipeptidem.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d A

Test na nematody in vivo

Nematospiroides dubius u myší

Myši se experimentálně infikují nematody druhu Nematospiroides dubius. Pro infekci se myším aplikují orálně 60 filariformních larev Nematospiroides dubius.

Po proběhnutí prepatentní doby se 12. den po infekci aplikují zvířatům orálně suspendované účinné látky.

Stanovení účinnosti :

Selekce myší se provádí 20. den po infekci. Vyčíslení adultních parazitů v duodemu se provádí pomocí kompresoria. Úspěch ošetření ve zpracované skupině se udává v poměru k neošetřené kontrolní skupině.

V následujících tabulkách A a B je uveden účinek kombinace proti Nematospiroides dubius u myší.

T a b u l k a A

Účinek kombinace PF 1022 A a ivermectinu B_{1a}/B_{1b} proti Nematospiroides dubius u myši po orální aplikaci

Účinná látka a množství	[mg/kg]	redukce [%]
PF 1022 A	50,0	0
Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	0,1	0
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	50,0 0,1	100
PF 1022 A	25,0	0
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	25,0 0,1	>80

T a b u l k a B

Účinek kombinace PF 1022 A a ivermectinu B_{1a}/B_{1b} za přítomnosti praziquantelu proti *Nematospiroides dubius* u myši po orální aplikaci

Účinná látka a množství [mg/kg]		redukce [%]
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 10,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 5,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 1,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 10,0	> 80
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 5,0	> 80
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 1,0	> 80

P ř í k l a d A

Test na nematody in vivo

Heterakis spumosa u myší

Myši se experimentálně infikují nematody druhu Heterakis spumosa. Pro infekci se myším aplikuje orálně 90 embryonálních vajíček Heterakis spumosa.

Po proběhnutí prepatentní doby se 46. den po infekci aplikují zvířatům orálně suspendované účinné látky.

Stanovení účinnosti :

Selekce myší se provádí 54. den po infekci. Vyčíslení adultních parazitů v colonu a caecumu se provádí mikroskopicky. Úspěch ošetření ve zpracované skupině se udává v poměru k neošetřené kontrolní skupině.

V následujících tabulkách C a D je uveden účinek kombinace proti Heterakis spumosa u myší.

T a b u l k a C

Účinek kombinace PF 1022 A a ivermectinu B_{1a}/B_{1b} proti Heterakis spumosa u myší po orální aplikaci

Účinná látka a množství [mg/kg]		redukce [%]
PF 1022 A	50,0	0
Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	0,1	< 50
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	50,0 0,1	100
PF 1022 A	25,0	0
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	25,0 0,1	100
PF 1022 A	10,0	0
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	10,0 0,1	> 80
PF 1022 A	5,0	0
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	5,0 0,1	> 80

T a b u l k a D

Účinek kombinace PF 1022 A a ivermectinu B_{1a}/B_{1b} za přítomnosti praziquantelu proti *Heterakis spumosa* u myši po orální aplikaci

Účinná látka a množství [mg/kg]		reakce [%]
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 10,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 5,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	50,0 0,1 1,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 10,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 5,0	100
PF1022 A + Ivermectin B _{1a} /B _{1b} + Praziquantel	25,0 0,1 1,0	100

P ř í k l a d C

Test na nematody in vivo

Ancylostoma caninum u psů

Štěňata beaglů se experimentálně infikují červy druhu Ancylostoma caninum. Pro infekci se psům aplikují orálně A. caninum jako 250 L₃-larev.

Po proběhnutí preparační doby (nebo při důkazu účinnosti larev během preparační doby) aplikují účinné látky jako čisté účinné látky v želatinových kapslích orálně.

Účinnost se stanovuje pomocí dvou metod.

1. Vyčíslení z trusu odebraných vajíček červů před a po aplikaci ;
2. Percentuální účinnost v kritickém testu podle vzorce :

$$\% \text{ účinnosti} = \frac{\text{odcházející červi po aplikaci}}{\text{odcház. červi po aplikaci a zbylí červi}} \times 100$$

V následující tabulce E je uveden účinek kombinace proti Ancylostoma caninum u psů.

T a b u l k a E

Účinná látka a množství	[mg/kg]	redukce [%]
PF 1002 A	1,0	100
	0,5	0
Ivermectin B _{1a} /B _{1b}	0,01	100
	0,001	0
PF 1022 A +	0,5	
Ivermectin	0,001	>80

~~Česká lidová vědecká
akademie
Výzkumný ústav pro
léčivo a léčiva, Praha~~

- 41 -

00.10.97

3825-97

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Endoparasitocidní prostředky, které obsahují alespoň jeden avermectin, 22,23-dihydroavermectin B1 (ivermectiny) nebo milbemycin ze třídy makrocyclických laktonů v kombinaci s cyklickými depsipeptidy, sestávajícími z aminokyselin a hydroxykarboxylových kyselin jako základních stavebních prvků kruhu a se 6 až 30 atomy v kruhu, popřípadě za přítomnosti paraziquantelu nebo epsiprantelu.