



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007106749/13, 22.02.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.02.2007

(45) Опубликовано: 10.11.2008 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2237492 C1, 10.10.2004. WO
2005112995, 01.12.2005. EP 1741785, 10.01.2007.Адрес для переписки:
129090, Москва, а/я 11, Патентная фирма
ПРОПАТЕНТ, пат.пов. Н.А.Серпковой

(72) Автор(ы):

Юдин Сергей Михайлович (RU),
Магатаев Вали-Магомед Кадиевич (RU),
Остроумов Юрий Игоревич (RU),
Чупахин Олег Николаевич (RU),
Русинов Владимир Леонидович (RU),
Чарушин Валерий Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Юдин Сергей Михайлович (RU),
Остроумов Юрий Игоревич (RU),
Магатаев Вали-Магомед Кадиевич (RU)

(54) СПОСОБ ЭКСТРЕННОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СВИНЕЙ С СИНДРОМОМ РМWS И ПАРВОВИРУСНОГО ЭНТЕРИТА ПЛОТЯДНЫХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии. Способ включает парентеральное или пероральное введение животным действующих веществ, в качестве которых используются соединения азоло-триазинового или азоло-пиримидинового рядов. Может быть использован препарат в виде раствора, эмульсии, суспензии или липосомальной дисперсии. Предпочтительно использование препарата в виде липосомальной дисперсии, причем везикулы липосом включают внутрь себя не

менее 80% действующего вещества. Препарат назначают в количестве 50-150 мг по действующему веществу на килограмм массы животного. Препарат назначают одним или двумя курсами продолжительностью от 7 до 20 суток. Способ обеспечивает терапевтическую эффективность неспецифической экстренной профилактики и лечения инфекционных заболеваний вирусного генеза свиней и плотоядных. 2 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2 337 690 C1

RU 2 337 690 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007106749/13, 22.02.2007**(24) Effective date for property rights: **22.02.2007**(45) Date of publication: **10.11.2008 Bull. 31**

Mail address:

**129090, Moskva, a/ja 11, Patentnaja firma
PROPATENT, pat.pov. N.A.Serpukovoj**

(72) Inventor(s):

**Judin Sergej Mikhajlovich (RU),
Magataev Vali-Magomed Kadievich (RU),
Ostroumov Jurij Igorevich (RU),
Chupakhin Oleg Nikolaevich (RU),
Rusinov Vladimir Leonidovich (RU),
Charushin Valerij Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Judin Sergej Mikhajlovich (RU),
Ostroumov Jurij Igorevich (RU),
Magataev Vali-Magomed Kadievich (RU)**

(54) **METHOD OF EMERGENCY NONSPECIFIC PREVENTION AND TREATMENT OF VIRUS DISEASES OF PIGS SUFFERING FROM PMWS SYNDROME AND OF CARNIVORES PARVOVIRUS ENTERITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, veterinary science.

SUBSTANCE: method includes parenteral or enteral introduction to animals of reactants which are compounds of azol-triazine or azol-pyrimidine family. Preparation in the form of solution, emulsion, suspension or liposomal dispersion can be used. It is preferable to use preparation in the form of liposomal dispersion,

and liposome vesicles include not less than 80% of reactant. Preparation is prescribed in reactant amount 50-150 mg per 1 kg of animal weight. Preparation is prescribed for one or two courses of 7 to 20 days.

EFFECT: therapeutic efficiency of nonspecific emergency prevention and treatment of viral infectious diseases of pigs and carnivores.

3 cl, 3 tbl, 4 ex

Изобретение относится к ветеринарии, а конкретно к способу экстренной неспецифической профилактики и лечения вирусных заболеваний свиней с синдромом PMWS и парвовирусного энтерита плотоядных.

Наиболее проблемные на современном этапе развития промышленного животноводства 5 инфекционные заболевания свиней объединяются по спектру клинических признаков в «синдром послеотъемного мультисистемного истощения поросят» (PMWS), вызываемый ассоциацией нескольких вирусов.

Вирусные заболевания поросят послеотъемного периода являются большой проблемой для промышленного свиноводства во всем мире, несмотря на всевозможные 10 ограничительные мероприятия, методы лечения и масштабные программы вакцинаций. Относительно новое заболевание среди поросят-отъемышей 5-12-недельного возраста было обнаружено в нескольких благополучных хозяйствах в 1991 году в Канаде. В течение 10 лет после идентификации PMWS клинические признаки заболевания были найдены в свиноводческих хозяйствах США, Германии, Испании, Италии, Голландии, Франции, Дании, 15 Австрии, Бельгии, Великобритании, Венгрии, Китае, Южной Корее, Чили, Мексике, Белоруссии.

Заболевание, теперь известное как синдром послеотъемного мультисистемного истощения поросят (PMWS), характеризуется сочетанием клинических признаков, включающих в себя прогрессирующее снижение массы тела, отставание в росте, одышку. 20 С различной степенью частоты наблюдают бледность и желтушность кожных покровов животных, увеличение паховых лимфатических узлов, повышение температуры тела, диарею.

В естественных условиях признаки PMWS отмечают у 5-12-недельных поросят. В разных хозяйствах заболеваемость молодняка обычно составляет 5-20% (иногда 50-70%), 25 летальность составляет 80-100%. Частота заболевания и тяжесть его протекания находятся в прямой зависимости от численности животных в хозяйстве.

Эффективных методов неспецифической и специфической профилактики и лечения животных с синдромом PMWS не существует. Профилактические мероприятия сводятся к тщательной дезинфекции помещений, недопущению заноса инфицированных животных из 30 неблагополучных хозяйств и другим карантинным действиям. Внедрение такой стратегии снижения заболеваемости поросят и санитарно-гигиенических мероприятий как ранний отъем поросят от свиноматок, откорм в группах, подобранных по возрасту, оказались малоуспешными в профилактике вирусных заболеваний послеотъемного периода поросят (Б.Орлянкин, Т.Алипер, Е.Непклонов, Цирковиральная инфекция, Животноводство России, 35 2003, №8; Т.Дрю, Синдром послеотъемного мультисистемного истощения: роль цирковируса свиней в его этиологии, Промышленное и племенное свиноводство, №4, 2005).

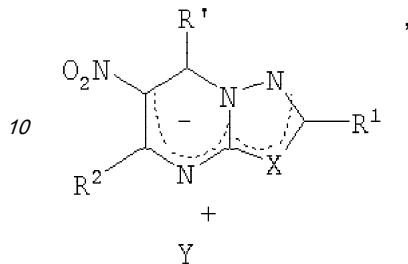
С синдромом мультисистемного послеотъемного истощения поросят связывают несколько респираторных патогенов как вирусной, так и бактериальной природы. Наиболее 40 часто в этой связи находят цирковироз второго типа, вирус репродуктивного и респираторного синдромов, вирус свиного гриппа, парвовирус свиней, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*.

Кишечная форма парвовирусной инфекции плотоядных является распространенным заболеванием молодых собак, вызываемой вирусом, относящимся к семейству 45 *Parvoviridae*. По иммуногенным свойствам он близок к вирусу энтерита норки и панлейкопении. К возбудителю восприимчивы собаки всех возрастов, особенно щенки в возрасте от 2 недель до 12 месяцев, собаки старшего возраста заболевают реже. Этиотропных методов лечения парвовирусной инфекции плотоядных не разработано.

Технический результат изобретения заключается в обеспечении терапевтической 50 эффективности неспецифической экстренной профилактики и лечения инфекционных заболеваний вирусного генеза свиней и плотоядных, обусловленных специфическим поражением лимфоидной ткани, форменных элементов крови и иммунокомпетентных клеток животных возбудителями вирусных заболеваний свиней с синдромом PMWS и

возбудителем парвовирусного энтерита плотоядных.

Получение указанного результата обеспечивается тем, что способ экстренной неспецифической профилактики и лечения вирусных заболеваний свиней с синдромом РМWS и парвовирусного энтерита плотоядных, включает парентеральное или пероральное введение животным препарата на основе соединения азоло-триазинового ряда, описываемого структурной формулой:



15

где

$R^1 = H, CH_3, SCH_3, CO_2C_2H_5,$

$R^2 = H, CH_3,$

$X = N, CH, CNO_2, CCO_2C_2H_5,$

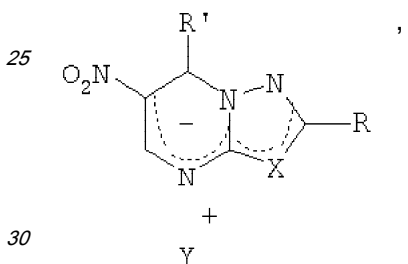
$Y = Na, K, NH_4, NH(C_2H_5)_3,$

20

$R' =$ индолил-3; 2-метилиндолил-3; пирролил-2; 1-метилпирролил-2; 2',4'-

дигидроксифенил,

или препарата на основе соединения азоло-пиримидинового ряда, описываемого структурной формулой:



30

где

$R = H, CH_3, SCH_3, CO_2C_2H_5,$

$X = N, CH, CNO_2, CCO_2C_2H_5,$

$Y = Na, K, NH_4, NH(C_2H_5)_3$

35

$R' =$ индолил-3; 2-метилиндолил-3; пирролил-2; 1-метилпирролил-2; 2',4'-

дигидроксифенил,

при этом препарат применяют в количестве 50-150 мг по действующему веществу на килограмм массы животного и назначают одним или двумя курсами продолжительностью от 7 до 20 суток.

40

Могут быть использованы препараты в виде растворов, эмульсий, суспензий или липосомальных дисперсий. Может быть использован водный раствор препарата. Возможно использование препарата в виде липосомальной дисперсии, причем везикулы липосом включают внутрь себя не менее 80% действующего вещества, что обеспечит повышение тропности препарата к клетке-мишени и активацию транспорта препарата внутрь клетки.

45

Механизм действия препаратов связан с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, что и обуславливает возможность использования препарата для неспецифической экстренной профилактики и лечения заболеваний, обусловленных поражением лимфоидной ткани, форменных элементов крови и иммунокомпетентных клеток организма животных возбудителями заболеваний вирусной этиологии. Лечебно-профилактическая эффективность препаратов, а также методика терапии подтверждается следующими примерами.

50

Пример 1. Экстренная неспецифическая профилактика поросят послеотъемного периода противовирусными препаратами азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов в

специализированной лекарственной форме

Эксперименты были проведены в хозяйстве, в котором на протяжении последних трех лет клинически и лабораторно диагностировали синдром мультисистемного послеотъемного истощения поросят.

5 Сформировали три группы поросят-аналогов в возрасте 35 суток численностью 600 голов каждая. Одна группа - контроль, вторая и третья - опытные.

Животным опытных групп со следующих суток после перевода на доращивание проводили курс экстренной неспецифической профилактики синдрома мультисистемного послеотъемного истощения препаратами азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов.

10 Препараты применяли внутримышечно в дозировке 50-100 мг на кг живой массы тела в течение 15 суток.

15 Препараты использовали в липосомальной форме, что обеспечило повышенную тропность препаратов к пораженным клеткам и более высокую степень проникновения препаратов в пораженные клетки лимфоидной ткани. Липосомальная форма препарата представляла дисперсию ламеллярных липосом с размером везикул (250±50) нм; доля включения в везикулы действующего вещества составляла не менее 80%.

Результаты экспериментов представлены в таблице 1.

20 Как следует из приведенных в таблице 1 данных, применение препаратов способствовало повышению процента сохранности и улучшению динамики роста животных.

Предварительный диагноз заболевания животных был поставлен на основании эпизоотологических данных, клинических признаков и характерных для синдрома мультисистемного послеотъемного истощения поросят патологоанатомических изменений. Окончательный диагноз заболевания верифицирован путем обнаружения ДНК вируса ЦВС-2 в тканях и органах животных методом полимеразной цепной реакции.

Группы животных	Количество голов	Начало введения препаратов, сутки	Окончание введения препаратов, сутки	Кол-во голов, переданных на откорм	Сохранность животных, %	Среднесуточный прирост живой массы тела, г
Контрольная	600	-	-	350	58,3	247
Опытная-1 (азоло-триазиновый ряд)	600	35	50	522	87,0	325
Опытная-2 (азоло-пиримидиновый ряд)	600	35	50	537	89,5	331

35 Пример 2. Этиотропное лечение поросят послеотъемного периода противовирусными препаратами азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов в специализированной лекарственной форме

Эксперименты были проведены в хозяйстве, в котором на протяжении последних трех лет клинически и лабораторно диагностировали синдром мультисистемного послеотъемного истощения поросят.

40 Было сформировано три группы поросят-аналогов в возрасте 35 суток численностью 600 голов каждая. Первая группа - контроль, вторая и третья - опытные.

Животным опытных групп этиотропную терапию начинали после появления поросят с клинически выраженными признаками синдрома мультисистемного послеотъемного истощения.

45 Клинически выраженные признаки заболевания специалисты ветеринарной службы фиксировали на 45-50 сутки жизни животных.

Препараты применяли внутримышечно в дозировке 50-100 мг на килограмм живой массы тела животного в течение 15-20 суток.

50 Препараты использовали в липосомальной форме, что обеспечило повышенную тропность препаратов к пораженным клеткам и более высокую степень проникновения препаратов в пораженные клетки лимфоидной ткани. Липосомальная форма препарата представляла дисперсию ламеллярных липосом с размером везикул (250±50) нм; доля включения в везикулы действующего вещества составляла не менее 80%.

Результаты экспериментов представлены в таблице 2.

Группы животных	Количество голов	Начало введения препаратов, сутки	Окончание введения препаратов, сутки	Кол-во голов, переданных на откорм	Сохранность животных, %	Среднесуточный привес, г
Контрольная	600	-	-	323	53,8	249
Опытная-1 (азоло-триазиновый ряд)	600	48	63	428	71,3	305
Опытная-2 (азоло-пиримидиновый ряд)	600	50	65	437	72,8	311

Как следует из приведенных в таблице 2 данных, применение препаратов способствовало повышению процента сохранности и улучшению динамики роста животных (суточных привесов живой массы тела).

Предварительный диагноз заболевания был поставлен на основании эпизоотологических данных, клинических признаков и характерных для синдрома мультисистемного послеотъемного истощения поросят патологоанатомических изменений. Окончательный диагноз заболевания был верифицирован путем обнаружения ДНК вируса ЦВС-2 в тканях и органах животных методом полимеразной цепной реакции.

Пример 3. Экстренная неспецифическая профилактика поросят послеотъемного периода противовирусными препаратами азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов в форме водного раствора

Эксперименты были проведены в хозяйстве, в котором на протяжении последних трех лет клинически и лабораторно диагностировали синдром мультисистемного послеотъемного истощения поросят.

Сформировали три группы поросят-аналогов в возрасте 35 суток численностью 100 голов каждая. Одна группа - контроль, вторая и третья - опытные.

Животным опытных групп со следующих суток после перевода на доразщивание проводили курс экстренной неспецифической профилактики синдрома мультисистемного послеотъемного истощения препаратами азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов.

Препараты применяли перорально однократно в объеме 10 мл на голову животного в дозировке 50 мг на кг живой массы тела в течение 15 суток.

Препараты использовали в форме водного раствора. Препарат готовили, растворяя 35 г субстанции препаратов азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов в необходимом объеме дистиллированной воды непосредственно перед введением животным.

Результаты экспериментов представлены в таблице 3.

Как следует из приведенных в таблице 3 данных, применение препаратов способствовало повышению процента сохранности и улучшению динамики роста животных.

Предварительный диагноз заболевания животных был поставлен на основании эпизоотологических данных, клинических признаков и характерных для синдрома мультисистемного послеотъемного истощения поросят патологоанатомических изменений. Окончательный диагноз заболевания верифицирован путем обнаружения ДНК вируса ЦВС-2 в тканях и органах животных методом полимеразной цепной реакции.

Группы животных	Количество голов	Начало введения препаратов, сутки	Окончание введения препаратов, сутки	Кол-во голов, переданных на откорм	Сохранность животных, %	Среднесуточный прирост живой массы тела, г
Контрольная	100	-	-	60	60	255
Опытная-1 (азоло-триазиновый ряд)	100	35	50	87	87	321
Опытная-2 (азоло-пиримидиновый ряд)	100	35	50	85	85	329

Пример 4. Этиотропное лечение парвовирусного энтерита собак

Для определения терапевтической эффективности препаратов на основе азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов были сформированы три группы щенков (две опытных и одна контрольная по 10 голов в каждой) разных пород, в возрасте двух-трех

месяцев.

Диагноз заболевания устанавливали согласно данным клинического осмотра, гематологических и серологических исследований. У животных опытных и контрольной групп перед началом введения препаратов отмечали отказ от приема пищи, рвоту, диарею, болезненность при пальпации передней брюшной стенки, общее снижение двигательной активности.

Животные опытных и контрольной групп получали регидратационную терапию препаратом трисоль из расчета 20 мл/кг массы тела 4 раза в сутки, спазмолгон по 0,2 мл 2 раза в сутки. Животным опытных групп дополнительно к базовой терапии подкожно вводили препараты азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов из расчета 50 мг/кг живой массы тела один раз в сутки на протяжении 7 суток. Препараты использовали в липосомальной форме, что обеспечило повышенную тропность препаратов к пораженным клеткам и более высокую степень проникновения препаратов в пораженные клетки лимфоидной ткани. Липосомальная форма препарата представляла дисперсию ламеллярных липосом с размером везикул 250 ± 50 нм; доля включения в везикулы действующего вещества составляла не менее 80%.

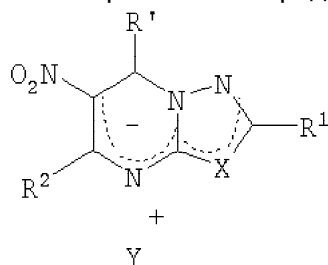
При оказании лечебной помощи у щенков опытных групп клинические признаки заболевания (диарея, болезненность передней брюшной стенки, угнетение двигательной активности) исчезли через трое суток после начала введения препаратов азоло-триазинового и азоло-пиримидинового рядов. У щенков контрольной группы клинические признаки заболевания длились семь суток. Щенки опытных групп более интенсивно набирали массу тела и период выздоровления был укорочен на 3-5 суток. В опытных группах животных не было отмечено гибели щенков. В контрольной группе погибло 40% животных.

Синтез соединений азоло-триазинового или азоло-пиримидинового рядов описан в работах: В.Л.Русинов, Е.Н.Уломский, О.Н.Чупахин, М.М.Зубаиров, А.Б.Капустин, Н.И.Митин и др., Химико-фармацевтический журнал, №9, 1990, с.41-44.; Т.Л.Пиличева, В.Л.Русинов, Л.Г.Егорова, О.Н.Чупахин, Г.В.Владыко, Л.В.Коробченко, Е.И.Борек, Химико-фармацевтический журнал, 1990, №2, с.41-42.

Наиболее эффективным способом синтеза 2-R-6-X-1,2,4-триазоло[5,1-c]-1,2,4-триазин-7-онов является взаимодействие солей 3-R-1,2,4-триазолил-5-диазония с СН-активными сложными эфирами типа $X-CH_2-COOC_2H_5$ в присутствии оснований. Стадии азосочетания и циклизации протекают в одну операцию. 2-R'-5-R''-6-X-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-оны чаще всего синтезируют взаимодействием 3-R'-5-амино-1,2,4-триазолов с кетозэфирами типа $R''-C(O)-CH(X)-COOC_2H_5$.

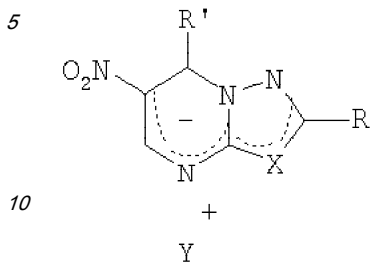
Формула изобретения

1. Способ экстренной неспецифической профилактики и лечения инфекционных заболеваний свиней с синдромом РМWS и парвовирусного энтерита плотоядных, включает парентеральное или пероральное введение животным препарата на основе соединения азоло-триазинового ряда, описываемого структурной формулой



где $R^1 = H, CH_3, SCH_3, CO_2C_2H_5$;
 $R^2 = H, CH_3$;
 $X = N, CH, CNO_2, CCO_2C_2H_5$;
 $Y = Na, K, NH_4, NH(C_2H_5)_3$;

R'=индолил-3; 2-метилиндолил-3; пирролил-2; 1-метилпирролил-2; 2',4'-дигидроксифенил,
или препарата на основе соединения азоло-пиримидинового ряда, описываемого следующей структурной формулой



где R-H, CH₃, SCH₃, CO₂C₂H₅;

X=N, CH, CNO₂, CCO₂C₂H₅;

Y=Na, K, NH₄, NH(C₂H₅)₃;

15 R'=индолил-3; 2-метилиндолил-3; пирролил-2; 1-метилпирролил-2; 2',4'-дигидроксифенил,

при этом препарат применяют в количестве 50-150 мг по действующему веществу на килограмм массы животного и назначают одним или двумя курсами продолжительностью от 7 до 20 сут.

20 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что препарат используют в виде раствора, эмульсии, суспензии или липосомальной дисперсии.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что препарат используют в виде липосомальной дисперсии, причем везикулы липосом включают внутрь себя не менее 80% действующего вещества.

25

30

35

40

45

50