

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291923** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2022.09.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/167* (2006.01)  
*A61K 31/609* (2006.01)  
*A61P 33/10* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.12.17

---

(54) **ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ**

---

(31) 62/949,748

(32) 2019.12.18

(33) US

(86) PCT/US2020/065625

(87) WO 2021/127189 2021.06.24

(71) Заявитель:  
ЭЛАНКО ТИРГЕЗУНДХАЙТ АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Рольф Питер, Джордж Сара, Татауй  
Шуайб (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Христофоров А.А.,  
Угрюмов В.М., Прищепный С.В.,  
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.  
(RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения фасциолезов у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающему введение эффективного количества диафенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела.

---

**A1**

**202291923**

**202291923**

**A1**

## ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

- 5 Настоящая заявка заявляет приоритет согласно заявке на патент США № 62/949, 748, поданной 18 декабря 2019 г., которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 10 Печеночная двуустка — это гельминт-паразит, который наносит большой экономический ущерб животноводческой отрасли, главным образом в результате заражения *Fasciola hepatica* или ее тропическим аналогом *Fasciola gigantica*. Поскольку все известные лекарственные средства, активные в отношении *F. hepatica*, также активны в отношении *F. gigantica*, в последующем обсуждении они будут называться *Fasciola* spp.

- 15 Основное воздействие инфекция, вызванная *Fasciola* spp, оказывает на сельскохозяйственных жвачных животных, однако они не избирательны в отношении конечного хозяина и успешно заражают широкий спектр млекопитающих, включая человека. Среди сельскохозяйственных жвачных животных *Fasciola* spp может наносить
- 20 ежегодный экономический ущерб в несколько миллиардов долларов по всему миру. McVeigh *et al.*, Trends in Parasitology, March, 2018, Vol. 34, No. 3 184-196.

- Печеночная двуустка имеет сложный жизненный цикл. В окончательном хозяине *Fasciola* spp можно подразделить на три стадии: раннюю незрелую, незрелую и зрелую (обычно
- 25 называемую взрослой стадией). У овец ранняя незрелая форма возникает при заражении в возрасте 1-3 недель, незрелая форма — в возрасте 4-7 недель, а зрелая форма — в возрасте 8 недель и старше. У крупного рогатого скота ранняя незрелая форма возникает при заражении в возрасте 1-5 недель, незрелая форма — при заражении в возрасте 6-9 недель, а зрелая форма — при заражении в возрасте 10 недель и старше.

- 30 Некоторые антигельминтные препараты эффективны только против взрослых паразитов, часто требующие более регулярного применения, а многие уже утратили свои преимущества при химиопрофилактике фасциолеза из-за развития устойчивости к лекарственным препаратам.

В Австралии в полевых и лабораторных условиях была продемонстрирована устойчивость *F. hepatica* к нескольким антигельминтным препаратам ((1990) Устойчивость к лекарственным средствам у *Fasciola hepatica*. В: Boray JC, Martin PJ, Roush RT (eds) Resistance of parasites to antiparasitic drugs MSD AGVET, Rahway, N.J., pp 51–60 and D. Boray J.C., De Bono Drug resistance in *Fasciola hepatica*, Outteridge PM, Richards RB (eds) Australian advances in veterinary science (1989). The Australian Veterinary Association, pp166–169). Было показано, что длительное и регулярное применение салициланилидных соединений, в частности рафоксанида и клозантела, у овец привело к появлению устойчивых штаммов *F. hepatica* в эндемичных районах Нового Южного Уэльса. Было показано, что эти штаммы сохраняют свою резистентность у крупного рогатого скота и через несколько пассажей у овец. Из семнадцати изолятов, полученных из разных географических регионов, десять (58,8 %) проявили устойчивость к рафоксаниду в рекомендуемых дозах в отношении *F. hepatica*, а к клозантелу — побочную устойчивость. Устойчивость к лекарственным средствам особенно проявлялась у незрелых особей *F. hepatica*, но редко у взрослых особей. Желательны препараты с повышенной эффективностью для лечения фасциолезов.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу лечения фасциолезов у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающее введение эффективного количества диамфенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела. Синергетические комбинации диамфенетида и клозантела будут иметь преимущества в отношении эффективности против восприимчивых и устойчивых видов *Fasciola spp.*

Диамфенетид также известен под химическим названием N-[4-[2-[2-(4-ацетамидофенокси)этокси]этокси]фенил]ацетамид. Получение диамфенетида хорошо известно в данной области техники. Например, US3896235. Диамфенетид используют против печеночных двуусток, он быстро метаболизируется путем деацилирования до соединения, известного как DAMD. Было установлено, что диамфенетид высокоэффективен против ранних незрелых форм до 6 недельного возраста, но по мере их развития до зрелости активность против них постепенно снижается. Fairweather *et al.*, The Veterinary Journal 1999, 158, 81-112. Диамфенетид продавался под торговым названием Coriban® для лечения фасциолеза у овец, и был снят с продажи в начале 1980-х годов. Рекомендуемая пероральная доза для овец составляла 80-120 мг/кг.

Клозантел также известен под химическим названием N-[5-хлор-4-[(4-хлорфенил)цианометил]-2-метилфенил]-2-гидрокси-3,5-дииодобензамид. Получение клозантела хорошо известно в данной области техники. Клозантел продается для применения против печеночных двуусток у овец и крупного рогатого скота, в том числе под торговым названием Flukiver®. Клозантел в комбинации с мебендазолом продается под торговым названием Flukiver® Combi для лечения печеночных двуусток у овец.

Термин «фасциолез» относится к инфекции, вызванной *Fasciola hepatica* или *Fasciola gigantica*. Если не указано иное, этот термин включает в себя инфицирование паразитами на любой стадии зрелости и сочетанием стадий зрелости.

Термин «млекопитающее» относится к теплокровным позвоночным животным, имеющим шерсть или мех и выделяющим молоко самками для питания молодняка, и включает человека. Особыми млекопитающими являются жвачные животные, например, крупный рогатый скот, овцы, козы, бизоны, африканские буйволы, водяные буйволы, антилопы, олени, лоси и жирафы. Кроме того, в понятие млекопитающих входят так называемые псевдожвачные животные, например, ламы и альпаки. Также к млекопитающим относятся лошади и ослы. Более конкретно, под млекопитающими понимаются овцы, козы, бизоны, африканские буйволы, водяные буйволы и крупный рогатый скот. Еще более конкретно, млекопитающие — это овцы и крупный рогатый скот.

Опытный врач может легко определить млекопитающее, нуждающееся в данном лечении. Например, симптомы включают лихорадку, недомогание, боль в животе, эозинофилию, увеличенную печень и аномальные печеночные пробы. Кроме того, инфекция может быть обнаружена с помощью анализа на антитела, включая иммуноферментный анализ («ELISA»), в частности, крови и молока. Инфекция также может быть диагностирована путем исследования образцов кала, в том числе с помощью иммуноферментного анализа («ELISA»). Более того, можно использовать моделирование на основе сезона, количества осадков, температуры и других местных условий для прогнозирования времени, когда заражение фасциолезом более вероятно.

Термин «в комбинации с», а также «комбинация» и «синергическая комбинация», используемые в данном документе, означают, что диафенетид назначается до, во время или после назначения клозантела. То есть, в настоящей комбинации диафенетид и клозантел вводятся млекопитающему последовательно или одновременно. Как правило,

последовательное введение означает введение либо диамфенетида, либо клозантела через три дня после введения первого препарата. Более типично, диамфенетид и клозантел вводят в течение дня друг после друга, а еще более типично — в тот же день.

5 Последовательное введение также означает введение диамфенетида или клозантела в течение часа или даже минут после введения первого препарата. Для удобства диамфенетид и клозантел вводят одновременно.

10 Эффективное количество диамфенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела вводят млекопитающему перорально или парентерально. В одном варианте реализации изобретения эффективное количество диамфенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела вводят млекопитающему перорально. В одном варианте реализации изобретения эффективное количество диамфенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела вводят млекопитающему парентерально.

15 Пероральное введение может включать адьюванты, обычно используемые в области составления рецептур, и поэтому может быть обработано известным способом для получения, например, растворов, эмульсий, растворимых порошков, смесей порошков, гранул или микрокапсул в полимерных веществах. Такие рецептуры, препараты или составы, содержащие диамфенетид и клозантел, по отдельности или вместе,  
20 необязательно включают твердый или жидкий адьювант и изготавливают известным в данной области техники способом, например, путем тщательного смешивания и/или измельчения активных ингредиентов с адьювантами, например, с растворителями, твердыми носителями и т.д.

Пероральное введение также может быть осуществлено путем введения жидкой  
25 лекарственной формы, через зонд, таблетирования, капсулирования или введения в корм.

Термины «эффективное количество диамфенетида» и «эффективное количество клозантела» означают количество диамфенетида и клозантела, необходимое для  
30 устранения, почти устранения, замедления или остановки прогрессирования фасциолеза при введении в данной комбинации.

В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 20-120 мг/кг (например, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35  
35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг, 100 мг/кг, 105 мг/кг, 110 мг/кг, 115 мг/кг или 120 мг/кг), а

эффективное количество клозантела в настоящей комбинации составляет 1-10 мг/кг (например, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг или 10 мг/кг). В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество

5 диамфенетида в данной комбинации составляет 20-80 мг/кг (например, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг), а эффективное количество клозантела в настоящей комбинации составляет 1-10 мг/кг (например, 1,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг). В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 30-80 мг/кг, 40-80 мг/кг, 50-

10 80 мг/кг, 60-80 мг/кг или 70-80 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество клозантела в данной комбинации составляет 1,5-10 мг/кг, 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг или 7-10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 30-60 мг/кг, 40-60 мг/кг или 40-50 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество клозантела в данной комбинации составляет 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг, 6-10 мг/кг

15 или 7-10 мг/кг.

В некоторых вариантах реализации изобретения для лечения овец эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 20-80 мг/кг, а эффективное

20 количество клозантела в данной комбинации составляет 3,5-10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения для лечения овец эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 20-60 мг/кг, а эффективное количество клозантела в данной комбинации составляет 5-10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения для лечения овец эффективное количество диамфенетида в

25 данной комбинации составляет 35 мг/кг, а эффективное количество клозантела в данной комбинации составляет 5 мг/кг.

В некоторых вариантах реализации изобретения для лечения крупного рогатого скота эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 40-120 мг/кг, а

30 эффективное количество клозантела в данной комбинации составляет 3,5-10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения для лечения крупного рогатого скота эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 40-80 мг/кг, а эффективное количество клозантела в данной комбинации составляет 5-10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения для лечения крупного рогатого скота

эффективное количество диамфенетида в данной комбинации составляет 70 мг/кг, а эффективное количество клозантела в данной комбинации составляет 10 мг/кг.

Настоящее изобретение относится к способу лечения фасциолезов у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение эффективного количества диамфенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела. В другом варианте реализации изобретения млекопитающее является жвачным животным. В другом варианте реализации изобретения млекопитающее выбрано из группы, состоящей из овец и крупного рогатого скота. В другом варианте реализации изобретения млекопитающее является овцой. В другом варианте реализации млекопитающее — крупный рогатый скот. В другом варианте реализации изобретения эффективное количество диамфенетида в комбинации составляет 20-80 мг/кг (например, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг). В другом варианте реализации изобретения эффективная доза клозантела в комбинации составляет 1-10 мг/кг (например, 1,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг). В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество диамфенетида составляет 30-80 мг/кг, 40-80 мг/кг, 50-80 мг/кг, 60-80 мг/кг или 70-80 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество клозантела составляет 1,5-10 мг/кг, 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

Данное изобретение также относится к использованию комбинации диамфенетида и клозантела при изготовлении лекарственного средства для лечения фасциолеза. В другом варианте реализации изобретения количество диамфенетида в комбинации составляет 20-80 мг/кг (например, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг). В другом варианте реализации изобретения клозантел в комбинации составляет 1-10 мг/кг (например, 1,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг). В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество диамфенетида составляет 30-80 мг/кг, 40-80 мг/кг, 50-80 мг/кг, 60-80 мг/кг или 70-80 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество клозантела составляет 1,5-10 мг/кг, 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

Различные аспекты раскрытия изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах:

Пункт 1. Способ лечения фасциолеза у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение эффективного количества диамфенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела.

Пункт 2. Способ по п. 1, в котором млекопитающее выбрано из группы, состоящей из овец и крупного рогатого скота.

Пункт 3. Способ по п. 1, в котором млекопитающим является овца.

5 Пункт 4. Способ по п. 1, в котором млекопитающим является крупный рогатый скот.

Пункт 5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 20-80 мг/кг, 30-80 мг/кг, 40-80 мг/кг, 50-80 мг/кг, 60-80 мг/кг или 70-80 мг/кг.

10 Пункт 6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг.

Пункт 7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эффективное количество клозантела составляет 1-10 мг/кг, 1,5-10 мг/кг, 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

15 Пункт 8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором эффективное количество клозантела составляет 1,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг.

Пункт 9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

Пункт 10. Способ по любому из пп. 1-8, в котором печёночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

20 Пункт 11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

Пункт 12. Способ по любому из пп. 1-10, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

25 Пункт 13. Способ по любому из пп. 1-10, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

Пункт 14. Применение комбинации эффективного количества диамфенетида и эффективного количества клозантела для лечения фасциолеза у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении.

30 Пункт 15. Применение по п. 14, в котором млекопитающее выбрано из группы, состоящей из овец и крупного рогатого скота.

Пункт 16. Применение по п. 14, в котором млекопитающее является овцой.

Пункт 17. Применение по п. 14, в котором млекопитающее является крупным рогатым скотом.

Пункт 18. Применение по любому из пп. 14-17, в котором эффективное количество диафенетида составляет 20-80 мг/кг, 30-80 мг/кг, 40-80 мг/кг, 50-80 мг/кг, 60-80 мг/кг или 70-80 мг/кг.

5 Пункт 19. Применение по любому из пп. 14-18, в котором эффективное количество диафенетида составляет 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг.

Пункт 20. Применение по любому из пп. 14-19, в котором эффективное количество клозантела составляет 1-10 мг/кг, 1,5-10 мг/кг, 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

10 Пункт 21. Применение по любому из пп. 14-20, в котором эффективное количество клозантела составляет 1,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг.

Пункт 22. Применение по любому из пп. 14-21, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

Пункт 23. Применение по любому из пп. 14-21, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

15 Пункт 24. Применение по любому из пп. 14-23, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

Пункт 25. Применение по любому из пп. 14-23, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

20 Пункт 26. Применение по любому из пп. 14-23, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

Пункт 27. Применение комбинации эффективного количества диафенетида и эффективного количества клозантела в производстве лекарственного средства для лечения фасциолеза у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении.

25 Пункт 28. Применение по п. 27, в котором млекопитающее выбрано из группы, состоящей из овец и крупного рогатого скота.

Пункт 29. Применение по п. 27, в котором млекопитающее является овцой.

Пункт 30. Применение по п. 27, в котором млекопитающее является крупным рогатым скотом.

30 Пункт 31. Применение по любому из пп. 27-30, в котором эффективное количество диафенетида составляет 20-80 мг/кг, 30-80 мг/кг, 40-80 мг/кг, 50-80 мг/кг, 60-80 мг/кг или 70-80 мг/кг.

Пункт 32. Применение по любому из пп. 27-31, в котором эффективное количество диафенетида составляет 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг.

Пункт 33. Применение по любому из пп. 27-32, в котором эффективное количество клозантела составляет 1-10 мг/кг, 1,5-10 мг/кг, 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

Пункт 34. Применение по любому из пп. 27-33, в котором эффективное количество клозантела составляет 1,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг.

5 Пункт 35. Применение по любому из пп. 27-34, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

Пункт 36. Применение по любому из пп. 27-34, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

10 Пункт 37. Применение по любому из пп. 27-36, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

Пункт 38. Применение по любому из пп. 27-36, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

Пункт 39. Применение по любому из пп. 27-36, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

15 Пункт 40. Синергетическая комбинация диамфенетида и клозантела для лечения фасциолеза у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении.

Пункт 41. Комбинация по п. 40, в которой млекопитающее выбрано из группы, состоящей из овец и крупного рогатого скота.

Пункт 42. Комбинация по п. 40, в котором млекопитающим является овца.

20 Пункт 43. Комбинация по п. 40, в котором млекопитающим является крупный рогатый скот.

Пункт 44. Комбинация по любому из пп. 40-43, включающая 20-80 мг/кг, 30-80 мг/кг, 40-80 мг/кг, 50-80 мг/кг, 60-80 мг/кг или 70-80 мг/кг диамфенетида.

25 Пункт 45. Комбинация по любому из пп. 40-44, включающая 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг диамфенетида.

Пункт 46. Комбинация по любому из пп. 40-45, включающая 1-10 мг/кг, 1,5-10 мг/кг, 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг или 7-10 мг/кг клозантела.

Пункт 47. Комбинация по любому из пп. 40-46, включающая 1,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг клозантела.

30 Пункт 48. Комбинация по любому из пп. 40-47, в которой печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

Пункт 49. Комбинация по любому из пп. 40-47, в которой печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

35 Пункт 50. Комбинация по любому из пп. 40-49, в которой фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

Пункт 51. Комбинация по любому из пп. 40-49, в которой фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

Пункт 52. Комбинация по любому из пп. 40-49, в которой фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

5 Пункт 53. Способ по любому из пп. 1-13, применение по любому из пп. 14-39 или комбинация по любому из пп. 40-52, в которых диафенетид и клозантел вводят последовательно.

10 Пункт 54. Способ по любому из пп. 1-13, применение по любому из пп. 14-39 или комбинация по любому из пп. 40-52, в которых диафенетид и клозантел вводят одновременно.

Пункт 55. Способ по любому из пп. 1-4, в котором эффективное количество диафенетида составляет 30-60 мг/кг, 40-60 мг/кг или 40-50 мг/кг.

Пункт 56. Способ по п. 55, в котором эффективное количество диафенетида составляет 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг или 60 мг/кг.

15 Пункт 57. Способ по п. 55 или п. 56, в котором эффективное количество клозантела составляет 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг, 6-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

Пункт 58. Способ по любому из пп. 55-57, в котором эффективное количество клозантела составляет 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг или 10 мг/кг.

20 Пункт 59. Способ по п. 3, в котором эффективное количество диафенетида составляет 20-60 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг.

Пункт 60. Способ по п. 4, в котором эффективное количество диафенетида составляет 40-80 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг.

25 Пункт 61. Способ по любому из пп. 55-60, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

Пункт 62. Способ по любому из пп. 55-60, в котором печёночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

Пункт 63. Способ по любому из пп. 55-60, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

30 Пункт 64. Способ по любому из пп. 55-60, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

Пункт 65. Способ по любому из пп. 55-60, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

35 Пункт 66. Применение по любому из пп. 14-17, в котором эффективное количество диафенетида составляет 30-60 мг/кг, 40-60 мг/кг или 40-50 мг/кг.

Пункт 67. Применение по п. 66, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг или 60 мг/кг.

Пункт 68. Применение по п. 66 или 67, в котором эффективное количество клозантела составляет 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг, 6-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

5 Пункт 69. Применение по любому из пп. 66-68, в котором эффективное количество клозантела составляет 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг или 10 мг/кг.

Пункт 70. Применение по п. 16, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 20-60 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг.

10 Пункт 71. Применение по п. 17, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 40-80 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг.

Пункт 72. Применение по любому из пп. 66-71, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

15 Пункт 73. Применение по любому из пп. 66-71, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

Пункт 74. Применение по любому из пп. 66-71, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

Пункт 75. Применение по любому из пп. 66-71, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

20 Пункт 76. Применение по любому из пп. 66-71, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

Пункт 77. Применение по любому из пп. 27-30, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 30-60 мг/кг, 40-60 мг/кг или 40-50 мг/кг.

25 Пункт 78. Применение по п. 77, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг или 60 мг/кг.

Пункт 79. Применение по п. 77 или п. 78, в котором эффективное количество клозантела составляет 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг, 6-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

30 Пункт 80. Применение по любому из пп. 77-79, в котором эффективное количество клозантела составляет 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг или 10 мг/кг.

Пункт 81. Применение по п. 29, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 20-60 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг.

Пункт 82. Применение по п. 30, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 40-80 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг.

Пункт 83. Применение по любому из пп. 77-82, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

Пункт 84. Применение по любому из пп. 77-82, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

5 Пункт 85. Применение по любому из пп. 77-82, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

Пункт 86. Применение по любому из пп. 77-82, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

10 Пункт 87. Применение по любому из пп. 77-82, в котором фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

Пункт 88. Комбинация по любому из пп. 40-43, в которой эффективное количество диамфенетида составляет 30-60 мг/кг, 40-60 мг/кг или 40-50 мг/кг.

Пункт 89. Комбинация по п. 88, в которой эффективное количество диамфенетида составляет 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг или 60 мг/кг.

15 Пункт 90. Комбинация по п. 88 или п. 89, в которой эффективное количество клозантела составляет 3-10 мг/кг, 5-10 мг/кг, 6-10 мг/кг или 7-10 мг/кг.

Пункт 91. Комбинация по любому из пп. 88-90, в которой эффективное количество клозантела составляет 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг или 10 мг/кг.

20 Пункт 92. Комбинация по п. 42, в которой эффективное количество диамфенетида составляет 20-60 мг/кг (например, 35 мг/кг), а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг (например, 5 мг/кг).

Пункт 93. Комбинация по п. 43, в которой эффективное количество диамфенетида составляет 40-80 мг/кг (например, 70 мг/кг), а эффективное количество клозантела составляет 5-10 мг/кг (например, 10 мг/кг).

25 Пункт 94. Комбинация по любому из пп. 88-93, в которой печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

Пункт 95. Комбинация по любому из пп. 88-93, в которой печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

30 Пункт 96. Комбинация по любому из пп. 88-93, в которой фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

Пункт 97. Комбинация по любому из пп. 88-93, в которой фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

35 Пункт 98. Комбинация по любому из пп. 88-93, в которой фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на зрелой стадии.

Пункт 99. Способ по любому из пп. 55-60, применение по любому из пп. 66- 71 или 77-82 или комбинация по любому из пп. 88-93, в которых диамфенетид и клозантел вводят последовательно.

5 Пункт 100. Способ по любому из пп. 55-60, применение по любому из пп. 14-39 или комбинация по любому из пп. 88-93, в которых диамфенетид и клозантел вводят одновременно.

10 Пункт 101. Способ по п. 1, применение по п. 14 или 27, или комбинация по п. 40, в которых эффективное количество диамфенетида составляет 20 мг/кг или больше, 30 мг/кг или больше, 40 мг/кг или больше, 50 мг/кг или больше, 60 мг/кг или больше, 70 мг/кг или больше, 80 мг/кг или больше, 90 мг/кг или больше, 100 мг/кг или больше, 110 мг/кг или больше, или 120 мг/кг или больше.

15 Пункт 102. Способ по п. 1, применение по п. 14 или 27, или комбинация по п. 40, в которых эффективное количество диамфенетида составляет 120 мг/кг или менее, 110 мг/кг или менее, 90 мг/кг или менее, 80 мг/кг или менее, 70 мг/кг или менее, 60 мг/кг или менее, 50 мг/кг или менее, 40 мг/кг или менее, 30 мг/кг или менее, 20 мг/кг или менее.

20 Пункт 103. Способ по п. 1, 101 или 102, применение по п. 14, 27, 101 или 102 или комбинация по п. 40, 101 или 102, в которых эффективное количество клозантела составляет 1 мг/кг или больше, 1,5 мг/кг или больше, 2 мг/кг или больше, 2,5 мг/кг или больше, 3 мг/кг или больше, 3, 5 мг/кг или больше, 4 мг/кг или больше, 4,5 мг/кг или больше, 5 мг/кг или больше, 5,5 мг/кг или больше, 6 мг/кг или больше, 6,5 мг/кг или больше, 7 мг/кг или больше, 7,5 мг/кг или больше, 8 мг/кг или больше, 8,5 мг/кг или больше, 9 мг/кг или больше, 9,5 мг/кг или больше, или 10 мг/кг или больше.

25 Пункт 104. Способ по п. 1, 101 или 102, применение по п. 14, 27, 101 или 102 или комбинация по п. 40, 101 или 102, в которых эффективное количество клозантела составляет 10 мг/кг или менее, 9,5 мг/кг или менее, 9 мг/кг или менее, 8,5 мг/кг или менее, 8 мг/кг или менее, 7,5 мг/кг или менее, 7 мг/кг или менее, 6,5 мг/кг или менее, 6 мг/кг или менее, 5, 5 мг/кг или меньше, 5 мг/кг или меньше, 4,5 мг/кг или меньше, 4 мг/кг или меньше, 3,5 мг/кг или меньше, 3 мг/кг или меньше, 2,5 мг/кг или меньше, 2 мг/кг или меньше, 1,5 мг/кг или меньше, или 1 мг/кг или меньше.

30 Пункт 105. Способ по п. 1, применение по п. 14 или 27, или комбинация по п. 40, в которых эффективное количество диамфенетида составляет 20-80 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 3,5-10 мг/кг.

Пункт 106. Способ по любому из пп. 101-105, применение по любому из пп. 101-105 или комбинация по любому из пп. 101-105, в которых млекопитающее — овца.

Пункт 107. Способ по любому из пп. 101-105, применение по любому из пп. 101-105 или комбинация по любому из пп. 101-105, в которых млекопитающее — крупный рогатый скот.

5 Пункт 108. Способ, применение или комбинация по п. 106, в которых эффективное количество диамфенетида составляет 35 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 5 мг/кг.

Пункт 109. Способ, применение или комбинация по п. 107, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 70 мг/кг, а эффективное количество клозантела составляет 10 мг/кг.

10 Пункт 110. Способ по любому из пп. 101-109, применение по любому из пп. 101-109 или комбинация по любому из пп. 101-109, в которых печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.

15 Пункт 111. Способ по любому из пп. 101-109, применение по любому из пп. 101-109 или комбинация по любому из пп. 101-109, в которых печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.

Пункт 112. Способ по любому из пп. 101-111, применение по любому из пп. 101-111 или комбинация по любому из пп. 101-111, в которых фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней незрелой стадии.

20 Пункт 113. Способ по любому из пп. 101-111, применение по любому из пп. 101-111 или комбинация по любому из пп. 101-111, в которых фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на незрелой стадии.

Пункт 114. Способ по любому из пп. 101-111, применение по любому из пп. 101-111 или комбинация по любому из пп. 101-111, в которых фасциолез представляет собой инфекцию, вызванную печеночной двуусткой на ранней зрелой стадии.

25 Пункт 115. Способ, применение или комбинация по любому предыдущему пункту, в которых способ, применение или комбинация демонстрируют эффективность 80% или более, 85% или более, 86% или более, 87% или более, 88% или более, 89% или более, 90% или более, 91% или более, 92% или более, 93% или более, 94% или более, 95% или более, 96% или более, 97% или более, 98% или более, или 99% или более для лечения  
30 фасциолеза.

Пункт 116. Способ, применение или комбинация по любому предыдущему пункту, в котором способ, применение или комбинация демонстрируют эффективность 85-99%.

Пункт 117. Способ, применение или комбинация по любому предыдущему пункту, в котором способ, применение или комбинация демонстрируют эффективность 85-96%.

Пункт 118. Способ, применение или комбинация по любому из пп. 115-117, в которых оценка эффективности основана на количестве живых двуусток, удаленных из печени млекопитающего, по сравнению с не подвергавшейся воздействию контрольной группой.

5 Пункт 119. Способ, применение или комбинация по п. 118, в которых оценка проводится на печени с неповрежденным желчным пузырем и общим желчным протоком, извлеченных через 40-80 дней после лечения (например, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 дней после лечения).

10

Следующие примеры иллюстрируют повышенную эффективность комбинации диамфенетида и клозантела у овец и крупного рогатого скота. Следует понимать, что примеры приведены в качестве иллюстрации, а не ограничения.

15 В следующих примерах все животные перед включением в исследование были признаны ветеринаром клинически здоровыми и не инфицированными *F. hepatica*. Дозы вводили перорально из одноразовых шприцов подходящего размера.

20 Данные по количеству двуусток и массе тела были логарифмически преобразованы (после добавления постоянной величины равной 1 только к количеству двуусток), а распределение преобразованных данных было проверено на соответствие предположению о нормальном распределении. Различия между группами лечения анализировали методом дисперсионного анализа (ANOVA), поскольку предположения о нормальном распределении были удовлетворены для логарифмически преобразованного количества  
25 двуусток и логарифмически преобразованной массы тела, а также для (не преобразованных) показателей количества двуусток.

Средние арифметические (Асред), средние геометрические (Гсред), медианы и диапазоны суммировали для количества двуусток, измерений двуусток и массы тела. Постоянную  
30 величину, равную единице применяли для расчета среднего геометрического значения количества двуусток.

Процентную эффективность для каждой группы рассчитывали следующим образом:

$$\% \text{ Эффективность} = 100 \times (FC_C - FC_T) / FC_C$$

где  $FC_C$  — среднее арифметическое количество двуусток в контрольной группе, а  $FC_T$  — среднее арифметическое количество двуусток в группе, прошедшей лечение. Формулу также применяли с использованием среднегеометрических значений количества двуусток; их рассчитывали с использованием логарифмически преобразованных данных с добавлением 1 в качестве постоянной величины к каждому количеству двуусток и последующим вычитанием после преобразования.

Синергетический эффект был установлен, если:

$$(1 - \text{Эффективность}_{D+C}) < (1 - \text{Эффективность}_D) \times (1 - \text{Эффективность}_C)$$

где D=диамфенетид и C=клозантел, а эффективность измеряется в абсолютных числах (не в %).

Обратите внимание, что ожидаемая синергия определяется как:

$$1 - \text{Эффективность (ожидаемая без синергии)} = (1 - \text{Эффективность}_D) \times (1 - \text{Эффективность}_C).$$

### Пример 1

Типичные рецептуры диамфенетида и клозантела приведены в примере 1. Суспензию диамфенетида готовили следующим образом: в стеклянный стакан помещают пропиленгликоль. Добавляют оба парабена и перемешивают до растворения. Добавляют полисорбат 80, антипенную эмульсию и воду и перемешивают до достижения однородности. Очень медленно добавляют Avicel RC591 в процессе перемешивания. Затем перемешивают с помощью диспергатора Ultra-Turrax® в течение нескольких минут, медленно добавляют диамфенетид в процессе перемешивания и снова перемешивают с помощью диспергатора Ultra-Turrax® в течение не менее 10 минут, чтобы получить суспензию с приведенным ниже составом:

1. Диамфенетид 15% (м/об)
2. Пропиленгликоль 5% (м/об)
3. Метилпарабен 0,11% (м/об)
4. Пропилпарабен 0,04% (м/об)
5. Полисорбат 80 0,5% (м/об)
6. Avicel RC 591 1,2% (м/об)
7. Антипенная эмульсия 0,6% (м/об)
8. Деминерализованная вода до 100.

Суспензия клозантела может быть приготовлена следующим образом: Нагревают воду, добавляют оба парабена и перемешивают до их растворения. Охлаждают до температуры окружающей среды, добавляют SDS и антипенную эмульсию и перемешивают до достижения однородности. Очень медленно добавляют Avicel RC591 в процессе перемешивания. Затем перемешивают с помощью диспергатора Ultra-Turax® в течение нескольких минут.

Медленно добавляют клозантел в процессе перемешивания и снова перемешивают с помощью диспергатора Ultra-Turax® в течение не менее 10 минут, чтобы получить суспензию с приведенным ниже составом:

- 10 1. Клозантел 3,75% (м/об)
2. Метилпарабен 0,11% (м/об)
3. Пропилпарабен 0,04% (м/об)
4. SDS (лаурилсульфат натрия) 0,1% (м/об)
5. Avicel RC 591 1,2% (м/об)
- 15 6. Антипенная эмульсия 0,5% (м/об)
7. Деминерализованная вода до 100.

### Пример 2

Эффективность диамфенетида в комбинации с клозантелом в пероральных препаратах против ранней незрелой стадии *Fasciola hepatica* у овец

Целью данного исследования была оценка эффективности диамфенетида (60 мг/кг), вводимого одновременно с клозантелом (10 мг/кг), только диамфенетида (60 мг/кг) и только клозантела (10 мг/кг) против *F. hepatica* у овец при лечении на 14-й день. Это было контролируемое, слепое, рандомизированное исследование с использованием 35-6-месячных ягнят породы меринос.

В день 0 овцы были экспериментально заражены 87 метацеркариями *F. hepatica* изолята Oberon (Fashep-65). Необходимое количество метацеркарий готовили для заражения в воде и 4% растворе карбоксиметилцеллюлозы. После каждой дозы инфекции перорально вводили вода.

Овцы были рандомизированно распределены по группам лечения на основе массы тела на 11-й день и распределены по группам, как указано в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Группа	Лечение	Дозировка (мг/кг)	n
1	Не прошедшие лечение	-	3
2	Диамфенетид	60	3
3	Клозантел	10	3
4	Диамфенетид и Клозантел	60 и 10	3

Массу тела определяли на 11 день, а дозировки измеряли по объему и округляли до ближайших 0,1 мл. На 14-й день, перед кормлением, отдельные животные получали  
5 однократную терапию, указанную в таблице 2.1. После лечения животных возвращали в их загоны и кормили в течение часа. Не подвергавшуюся лечению контрольную группу животных также кормили в это время.

Печень с желчным пузырем и общим желчным протоком извлекали на 91 или 92 день из  
10 каждого животного и обрабатывали для подсчета *F. hepatica*. Оценка эффективности основывалась на количестве живых двуусток, извлеченных из печени.

Для сравнения количества двуусток между группами лечения использовали модель ANOVA. Модель применяли к логарифмически преобразованным показателям. Имелся  
15 один фиксированный эффект, группа лечения.

Все овцы контрольной группы 1 имели положительный результат на инфекцию *F. hepatica* Oberon, со средним арифметическим значением 20 и средним геометрическим значением 16. Процентная эффективность для овец, прошедших лечение, сравнивалась с  
20 эффективностью для овец в контрольной группе без лечения, как показано в таблице 2.2 ниже.

Таблица 2.2

Группа	Лечение	Количество двуусток <sup>1</sup>	% Эффективность <sup>2</sup>	Количество двуусток <sup>3</sup>	% Эффективность <sup>4</sup>
1	Не подвергавшаяся лечению	19,7	-	16,3	-

	контрольная группа				
2	Диамфенетид	0,3	98,3	0,3	98,4
3	Клозантел	15,7	20,3	14,5	10,6
4	Диамфенетид и Клозантел	0	100	0	100

<sup>1</sup> Среднее арифметическое; <sup>2</sup> Использование среднего арифметического; <sup>3</sup> Среднее геометрическое; <sup>4</sup> Использование среднего геометрического

### Пример 3

- 5 Оценка синергетического эффекта диамфенетида, вводимого одновременно с клозантелом, против незрелой стадии *Fasciola hepatica* у овец

10 Целью данного исследования была оценка эффективности диамфенетида (40 мг/кг), вводимого одновременно с клозантелом (3,5 мг/кг), только диамфенетида (40 мг/кг) и только клозантела (3,75 мг/кг) против *F. hepatica* у овец (3-4-месячные ягнята породы меринос) при лечении на 42-й день. Это было контролируемое, слепое, рандомизированное исследование.

15 В день 0 овцы были экспериментально заражены одним изолятом примерно 200 метацеркарий *F. hepatica* изолята Sunny Corner (Fashep-66). Необходимое количество метацеркарий помещали в карбоксиметилцеллюлозу. После заражения шприцы проверяли на наличие сохранившихся метацеркарий. Инфекцию вводили перорально, после каждой дозы инфекции перорально вводили воду. Овцы были рандомизированно распределены по группам лечения на основе массы тела на 41-й день и распределены по группам, как  
20 указано в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Группа	Лечение	Дозировка (мг/кг)	n
1	Не прошедшие лечение	-	5
2	Диамфенетид	40	5
3	Клозантел	3,75	5

4	Диамфенетид и Клозантел	40 и 3,75	5
---	-------------------------	-----------	---

Массу тела определяли за день до начала лечения. Все препараты измеряли по объему и округляли до ближайших 0,1 мл. На 42-й день, перед кормлением, отдельные животные получали однократную терапию, указанную в таблице 3.1. После лечения животных возвращали в их загон и кормили в течение часа. Не подвергавшуюся лечению контрольную группу животных также кормили в это время.

Печень с желчным пузырем и желчными протоками извлекали у каждого животного на 91-й день и обрабатывали для подсчета количества *F. hepatica*. Оценка эффективности основывалась на количестве живых двуусток, извлеченных из печени.

Все животные контрольной группы имели положительный результат на инфекцию *F. hepatica*, со средним арифметическим значением 90,2 и средним геометрическим значением 87,02. Процентная эффективность для овец, прошедших лечение, сравнивали с эффективностью для овец в контрольной группе без лечения, как показано в таблице 3.2 ниже.

Таблица 3.2

Группа	Лечение	Количество двуусток <sup>1</sup>	% Эффективность <sup>2</sup>	Количество двуусток <sup>3</sup>	% Эффективность <sup>4</sup>
1	Не подвергавшаяся лечению контрольная группа	90,2	–	87,02	–
2	Диамфенетид	57,6	36,1	50,9	41,5
3	Клозантел	54,0	40,1	51,6	40,7
4	Диамфенетид и Клозантел	23,4	74,1	20,9	76,0

<sup>1</sup> Среднее арифметическое; <sup>2</sup> Использование среднего арифметического; <sup>3</sup> Среднее геометрическое; <sup>4</sup> Использование среднего геометрического

Попарное сравнение показало, что при одновременной терапии количество двуусток было значительно ниже, чем в группах без терапии и терапии одним препаратом, а терапии отдельными активными препаратами несущественно отличались друг от друга в отношении количества двуусток, как показано в таблице 3.3.

5 Таблица 3.3

Группа	2	3	4
1	0,1947	0,2051	0,0017
2		0,9751	0,0387
3			0,0362

Ожидаемая и наблюдаемая % эффективность против *F. hepatica* при одновременной терапии представлена в Таблице 3.4.

Таблица 3.4

Группа	Лечение	Асред		Гсред	
		Ожидаемое	Наблюдаемое	Ожидаемое	Наблюдаемое
4	Диамфенетид + Клозантел	61,8	74,1	65,3	76,0

10

Наблюдаемая эффективность одновременной терапии диамфенетидом и клозантелом была выше ожидаемого аддитивного эффекта, что свидетельствует о синергетическом действии.

15

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения фасциолеза у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение эффективного количества диамфенетида в комбинации с эффективным количеством клозантела.  
5
2. Способ по п. 1, в котором млекопитающее выбрано из группы, состоящей из овец и крупного рогатого скота.
3. Способ по п. 1, в котором млекопитающим является овца.
4. Способ по п. 1, в котором млекопитающим является крупный рогатый скот.
- 10 5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 20-80 мг/кг.
6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором эффективное количество диамфенетида составляет 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг или 80 мг/кг.
- 15 7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эффективное количество клозантела составляет 3-10 мг/кг.
8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором эффективное количество клозантела составляет 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7 мг/кг или 10 мг/кг.
9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola hepatica*.  
20
10. Способ по любому из пп. 1-8, в котором печеночная двуустка представляет собой *Fasciola gigantica*.