

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

УДК 619:616.995.1-085

DOI:

Поступила в редакцию 09.09.2016

Принята в печать 28.11.2016

Для цитирования:

Суслов В. В., Енгашева Е. С., Кедик С. А., Шняк Е. А., Максимова П. О. Пролонгированные формы антигельминтных препаратов // Российский паразитологический журнал. – 2016. – Том 38. - Вып.4. – С.

For citation:

Suslov V. V., Engasheva E. S., Kedik S. A., Shnyak E. A., Maximova P. O. Prolonged forms of anthelmintic drugs Russian Journal of Parasitology, 2016, V.38, Iss.4, pp.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ФОРМЫ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Суслов В. В.¹, Енгашева Е. С.², Кедик С. А.¹, Шняк Е. А.¹, Максимова П. О.³

¹ Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86, e-mail: svvchem@yandex.ru

² Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии, 123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5, e-mail: kengasheva@vetmag.ru

³ Московский технологический университет (МИТХТ), 119571, Москва, пр-т Вернадского, 86

Реферат

Цель исследования – провести анализ состояния и перспективы применения пролонгированных форм антигельминтных препаратов в ветеринарии.

Проведен анализ источников литературы, в том числе иностранных авторов, по вопросу разработки и применения в ветеринарии пролонгированных лекарственных форм антигельминтных лекарственных форм. Анализируются данные по кинетике авермектинов и празиквантела в организме животных и приведены сравнительные результаты по изучению зависимости и корреляции фармакокинетических параметров препаратов с их антигельминтной эффективностью. Для предотвращения заражения животных в пастбищный период разрабатываются пролонгированные формы авермектинов, обеспечивающие профилактику заражения в течение длительного периода. Предпринимаются попытки создания пролонгированных лекарственных форм празиквантела для профилактики заражения шистосомами *Schistosoma japonicum*. Показана возможность получения полимерных микросфер, содержащих ивермектины в форме имплантатов. В качестве растворителей используют N-метилпирролидон, триацетин, бензилбензоат и др. Для пролонгации действия ивермектина предлагаются смеси композита на основе сахарозы, ацетатизобутирата и полимолочной кислоты, что обеспечивает высвобождение ивермектина в течение 80 сут. Описаны пролонгированные формы празиквантела как имплантатов на основе поликапролактона и его смеси с полиэтиленгликолем, которые получают экструдированием расплава смеси празиквантела и полимеров.

Ключевые слова: ивермектины, празиквантел, пролонгированные формы, имплантаты, кинетика, эффективность, гельминтозы.

Широкое распространение гельминтозов наносит огромный экономический ущерб животноводству из-за падежа животных, недополучения мясной и молочной продукции. К числу наиболее распространённых паразитозов среди овец и крупного рогатого скота относят дикроцелиоз, фасциолёз, диктиокаулез, мониезиоз и стронгилятозы пищеварительного тракта. Максимальную заражённость животных гельминтами отмечают в конце лета и осенью [3, 4].

Лечением животных при гельминтозах стали заниматься с тех пор, как были установлены болезни, вызываемые гельминтами [1].

В ветеринарной практике накоплен большой опыт по использованию антигельминтных препаратов в животноводстве. Имеется несколько классов соединений, оказывающих антигельминтный эффект. Многие из них действуют на узкий круг паразитов, но также существуют средства широкого спектра действия [1, 2].

Для лечения и профилактики гельминтозов животных существует большое число препаратов как отечественного, так и зарубежного производства. С целью повышения эффективности терапии, снижения себестоимости лечения и повышения производительности обработки животных целесообразно применять пролонгированные лекарственные формы препаратов со сроком действия 4–6 мес. К действующим веществам для получения этих препаратов предъявляются такие требования как низкая терапевтическая концентрация в плазме крови, эффективная при парентеральном введении; длительный срок полувыведения, а также желательно наличие активных метаболитов лекарственного вещества.

Таким требованиям отвечают вещества класса авермектинов. В литературе описаны также попытки получения пролонгированной лекарственной формы празиквантела [9].

Создание препаратов пролонгированного действия против паразитарных болезней является одной из основных задач в ветеринарии. В настоящее время имеется огромное число антигельминтиков, используемых в борьбе с гельминтозами. Однако часть из них действуют очень короткое время; после дегельминтизации животные вновь заражаются от неправильного применения препаратов; ко многим из них развивается резистентность. Это указывает на необходимость разработки препаратов пролонгированного действия, которые профилактруют инвазии до 120–180 сут. В связи с этим назрела необходимость проанализировать имеющуюся литературу для разработки препаратов пролонгированного действия.

Ивермектин – первый макроциклический лактон, который был внедрен в клиническую практику [7]. Он обладает широким спектром действия, высокой эффективностью, безопасностью в применении, что сделало его весьма распространённым препаратом в животноводстве [23]. Фармакокинетическое поведение ивермектина зависит от способа введения, состава препарата и вида животного [8]. Ивермектин обладает высокой липофильностью и имеет низкую растворимость в водных растворах, которая колеблется от 0,006 до 0,009 ppm [17]. Это приводит к его значительному депонированию в жировой ткани вне зависимости от способа введения и, как следствие, к медленному высвобождению и достаточно продолжительному присутствию препарата в плазме [16]. Период полувыведения ивермектина из плазмы крови при подкожном введении составляет: для овец 3–7 сут, коров – 5, свиней – 4, лошадей – 6,5, собак – 1,8 сут [8].

Активность ивермектина определяется его высокоспецифичным связыванием с глутамат регулируемые хлорными каналами нервных и мышечных клеток беспозвоночных. Открытие этих каналов приводит к

медленному и необратимому увеличению проводимости мембраны, что приводит к параличу соматической мускулатуры. Ивермектин действует как агонист ГАМК-рецепторов, нарушая передачу нервных импульсов за счет системы нейромедиации [22].

Минимальная терапевтическая (антигельминтная) концентрация авермектинов, в том числе ивермектина, составляет 0,5–1 нг/мл [13]. Концентрация ивермектина в плазме, обеспечиваемая такими высокоэффективными препаратами как Ivomec и Ivomec Gold (Merial), составляет от 1 до 8 нг/мл. Эти инъекционные препараты представляют собой 1–3,5%-ные растворы ивермектина в смеси пропиленгликоль/глицеролформаль или других неводных растворителей. Срок действия таких препаратов, обусловленный свойствами ивермектина, составляет до 90 сут и имеет дозозависимый характер (рис. 1) [26].

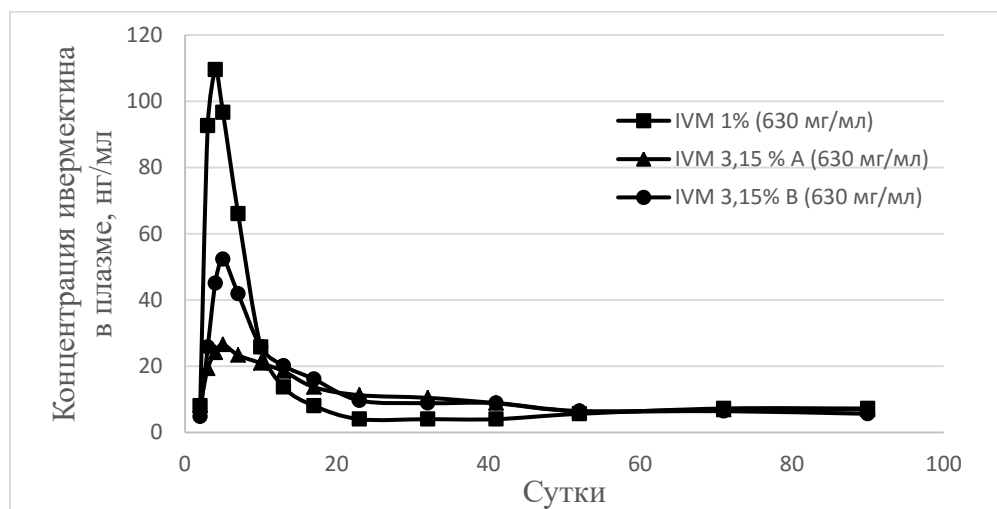


Рис. 1. Средняя концентрация ивермектина в плазме крови после подкожного введения препаратов (IVM)

Празиквантел используется против инвазий, вызванных трематодами и цестодами. Действие празиквантела обусловлено его способностью вызывать очень быстрое увеличение проницаемости мембран для двухвалентных катионов, что приводит к увеличению концентрации ионов кальция в мускулатуре трематод и цестод и вызывает ее паралич. Кроме того, празиквантел приводит к вакуолизации оболочек, что делает паразитов восприимчивыми к действию иммунной системы и пищеварительных ферментов носителя (хозяина) [4].

После перорального введения более 80 % дозы празиквантела всасывается, в том числе при совместном приеме с кормом. Пик концентрации в плазме достигается в течение 1–3 ч после приема. Препарат претерпевает быстрый метаболизм в печени, продукты которого, в том числе, обнаруживаются в спинномозговой жидкости. Период полувыведения празиквантела из плазмы составляет 1–1,5 ч, период полувыведения метаболитов – около 4 ч. Около 80 % продуктов метаболизма выводятся с мочой в течение 4 сут, при этом более 90 % – в течение первых 24 ч. Празиквантел также обнаруживают в грудном молоке [11].

С целью создания препарата более длительного действия была изучена возможность получения полимерных микросфер, содержащих ивермектин, и *in situ* формируемых имплантатов [3, 7].

Исследования фармакокинетики ивермектина в виде полимерных микросфер в организме собак (табл. 1) и его эффективности были проведены на примере *Dirofilaria immitis*, паразитирующих в сердце собак [5, 6]. Каждой собаке (6 собак в каждой группе) была сделана однократная инъекция в дозе 0,5 мг/кг.

Таблица 1

**Характеристика и фармакокинетические параметры микросфер
ивермектин-PLGA в организме собак**

Показатель	Образцы микросфер			
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Содержание ивермектина теор., %	25	35	50	32,5
Содержание ивермектина практ., %	24,3	30,8	46,5	29,6
Средний размер частиц, мкм	91,0	90,0	89,0	90,0
AUC (среднее)	410±18,8 (412,6)	400±98,4 (364,7)	330±67,7 (325,1)	375±106,4 (334,0)
C _{max} , нг/мл (среднее)	8,4±3,57 (6,87)	7,2±4,44 (5,85)	3,9±1,33 (3,41)	3,4±1,27 (2,78)
T _{max} , сут. (среднее)	228±33,2 (214)	174±87,6 (214)	1±0 (1)	169±99,0 (193)

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация в плазме; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; AUC – площадь под кривой концентрация в плазме-время.

Установлена 100%-ная эффективность образцов T₁, T₂, T₃ и T₄ против *D. immitis* на 121 и 170-е сутки после однократной инъекции микросфер.

По результатам изучения фармакокинетики для дальнейших исследований наиболее перспективны микросферы T₃ и T₄, которые обеспечивают равномерный профиль концентрации ивермектина в плазме животных – около 1–2 нг/мл.

Впоследствии, была показана возможность получения полимерных микросфер с ивермектином на основе других полимеров – полимолочной кислоты и поликапролактона. Также были изучены возможность их радиационной стерилизации и влияние состава и условий получения на свойства микросфер и кинетику высвобождения ивермектина в условиях *in vitro* [15]. Однако фармакокинетика и терапевтическая эффективность таких форм ивермектина для борьбы с экто- и эндопаразитами требуют дополнительного изучения.

Исследования по получению *in situ* формируемых имплантатов, содержащих ивермектин, ограничиваются изучением влияния биосовместимых растворителей с различными физико-химическими свойствами на высвобождение (*in vitro*) ивермектина из имплантатов данного типа [12]. В качестве растворителей были выбраны N-метилпирролидон, пирролидон, триацетин и бензилбензоат [21, 27]. Было показано, что основными факторами, влияющими на скорость процесса высвобождения, являются смешиваемость растворителя с водой и вязкость растворов [20].

Кроме того, было показано, что применение смесевых растворителей позволяет регулировать скорость высвобождения в начальный момент времени, не изменяя содержания полимера и ивермектина.

С целью увеличения пролонгированного действия ивермектина предложен состав смесового композита на основе SAIB (сахарозы ацетат изобутират) и

полимолочной кислоты для получения имплантируемой системы доставки [24]. Состав, состоящий из 4 г ивермектина, 15 мл NMP, 5 г полимолочной кислоты и SAIB до 100 мл, обеспечил пролонгированное высвобождение лекарственного вещества в течение 80 сут.

Описанные подходы к созданию препарата в форме *in situ* формируемого имплантата были с успехом использованы при разработке препарата Longrange (Merial) на основе эприномектина – структурного аналога ивермектина [19]. Препарат состоит из 50 мг эприномектина, 270 мл N-метилпирролидона, 630 мл триацетина, 50 мг PLGA и 0,2 мг/мл ионола.

Препарат Longrange обеспечивает концентрацию эприномектина в плазме крови животного на уровне не менее 1 нг/мл в течение 150 сут.

Единственной пролонгированной парентеральной формой празиквантела, описанной в литературе, является имплантат на основе поликапролактона (ПКЛ) и его смеси с полиэтиленгликолем (ПЭГ) [9]. Такие имплантаты, содержащие празиквантел, получали экструдированием расплава смеси празиквантела и полимеров.

Исследования кинетики высвобождения празиквантела из полученных имплантатов показали, что оно происходит в две стадии: быструю и медленную. В первые 1–2 сут наблюдается высвобождение с высокой скоростью от 5 до 35 мг/сут, затем скорость значительно падает, что делает мало вероятным достижение терапевтической концентрации празиквантела при использовании имплантатов на основе ПКЛ [18]. Такую особенность кинетики высвобождения связывают с высокой гидрофобностью поликапролактона.

В дальнейшем, в состав имплантатов был включен полиэтиленгликоль ПЭГ (табл. 2), что привело к увеличению скорости высвобождения празиквантела в условиях проведения теста высвобождения *in vitro* [9].

Таблица 2

Состав и свойства имплантатов на основе ПКЛ

Обозначение имплантата	Соотношение празиквантел/ПЭГ/ПКЛ	Масса, мг	Высвобождение празиквантела <i>in vitro</i> , %/сут	Высвобождение празиквантела <i>in vivo</i> , %/сут
F1	50/0/50	2 10	100/30	—
F2	50/5/45	2 10	90/60	—
F3	50/10/40	2 10	90/70	—
F4	50/20/30	2 10	80/70	80/45
F5	50/30/20	2 10	80/85	—

Результаты изучения фармакокинетики празиквантела на крысах (*in vivo*) показали их сходство с результатами *in vitro* по характеру кривой, при этом длительность высвобождения празиквантела достигала 80–90 % в течение 40–45 сут, а результаты *in vivo* и *in vitro* различались в 1,2–2 раза. Количество высвобожденного празиквантела (*in vivo*) определяли на основе анализа имплантатов, извлеченных в соответствующие моменты времени. Концентрация

празиквантела в плазме крови животных изменялась в пределах 300–700 нг/мл (рис. 2) [9].

Таким образом, на основании исследований, которые показали, что минимальная эффективная концентрация празиквантела равна 100 нг/мл, можно заключить, что описанные имплантаты будут обладать выраженным антипаразитарным действием [10, 18].

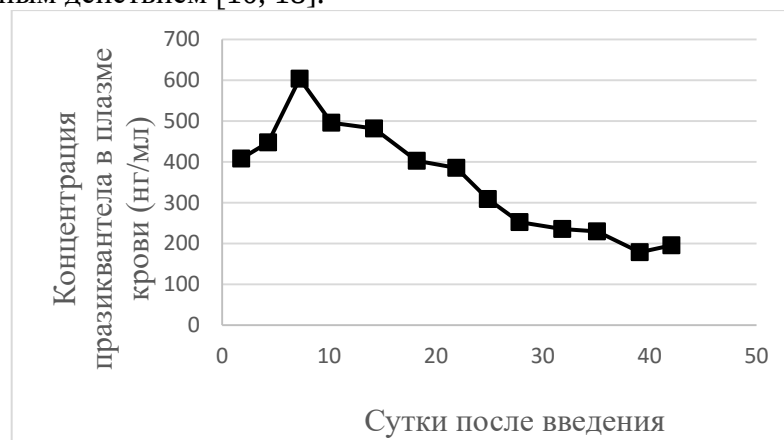


Рис. 2. Изменение концентрации празиквантела в плазме крови (крысы массой 350 г, введение празиквантела из расчета 105 мг/350 г)

Терапевтическое действие разработанных имплантатов было показано в эксперименте на мышах, инвазированных *S. japonicum*, с различным временем введения имплантата – от 0 до 6 недель с момента заражения, что показало эффективность на различных стадиях развития паразитов [10].

Результаты изучения фармакокинетики празиквантела, полученные при исследовании на мышах, аналогичны результатам, полученным на крысах [9].

Заключение

Приведенные результаты свидетельствуют о принципиальной возможности создания пролонгированных препаратов празиквантела в форме имплантатов, однако, достаточно высокая терапевтическая концентрация (более 100 нг/мл) и относительно высокая скорость полувыведения (около 1,5 ч) могут затруднить создание препарата с продолжительностью действия более 1–2 мес и потребуют весьма высокого содержания активного вещества в препарате. Так, для создания концентрации 300 нг/мл в крови крыс в течение 40 сут требуется имплантация 105 мг празиквантела, что дает основание полагать, что для создания минимальной терапевтической концентрации 100 нг/мл в крови собак массой 20 кг потребуются имплантация не менее 6000 мг празиквантела, что эквивалентно 60 имплантатам описанного состава. Очевидно, что введение такого числа имплантатов невозможно на практике. Также следует отметить, что приведенные исследования не дают возможность оценить вторичное депонирование празиквантела после высвобождения его из имплантата, что могло бы дать более точную картину по фармакокинетике и времени действия препарата в форме имплантата.

В настоящее время отсутствуют пролонгированные лекарственные формы для инъекционного введения, содержащие два активных компонента – ивермектин и празиквантел. В ряде патентных источников [14, 25] в описательной части упоминается возможность реализации изобретения в форме комбинированного препарата. Однако, в виду отсутствия примеров и более детальной информации по реализации изобретения и способе его применения можно заключить, что данная комбинация включена в текст только для защитных целей.

Литература

1. Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. – М., 2009. – 404 с.
2. Демидов Н. В. Антигельминтики в ветеринарии. – М: Колос, 1982. – 367 с.
3. Муромцев А. Б., Рыжов В. В. Экология гельминтов крупного рогатого скота в Калининградской области // Известия КГТУ. – 2012. – № 27. – С. 206–212.
4. Шульц Р. С., Диков Г. И. Гельминтозы овец и меры борьбы с ними. – 1965. – 256 с.
5. Camargo J. A., Sapin A., Daloz D., Maincent P. Ivermectin-loaded microparticles for parenteral sustained release: in vitro characterization and effect of some formulation variables. *Journal of Microencapsulation*, 2010, Vol. 27, No 7, pp. 609–617.
6. Camargo J. A., Sapin A., Nouvel C. et al. Injectable PLA-based in situ forming implants for controlled release of Ivermectin a BCS Class II drug: solvent selection based on physico-chemical characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2013, Vol. 39, No 1, pp. 146–155.
7. Campbell W. C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Current pharmaceutical biotechnology*, 2012, Vol. 13, No 6, pp. 853–865.
8. Campbell W. C., Benz G. W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1984, Vol. 7, No 1, pp. 1–16.
9. Cheng L., Guo S., Wu W. Characterization and in vitro release of praziquantel from poly(ϵ -caprolactone) implants. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, Vol. 377, pp. 112–119.
10. Cheng L., Lei L., Guo S. et al. *Schistosoma japonicum*: treatment of different developmental stages in mice with long-acting praziquantel implants. *Exp. Parasitol.*, 2011, Vol. 129, No 3, pp. 254–259.
11. Cioli D., Pica-Mattoccia L. Praziquantel. *J. Parasitol. Res.*, 2003, Vol. 90, pp. 3–9.
12. Clark S. L., Crowley A. J., Schmidt P. G. et al. Long-term delivery of ivermectin by use of poly(D,L-lactic-co-glycolic)acid microparticles in dogs. *AJVR*, 2004, Vol. 65, No 6, pp. 752–757.
13. Cocquyt C. M. et al. Pharmacokinetics of moxidectin in alpacas following administration of an oral or subcutaneous formulation. *Research in veterinary science*, 2016, Vol. 105, pp. 160–164.
14. Corgozinho C. N. C. et al. Long Acting Injectable Formulations: заяв. пат. 12/739,300 США. – 2008.
15. Dorati R., Genta I., Colzani B. et al. Preliminary investigation on the design of biodegradable microparticles for ivermectin delivery: set up of formulation parameters. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2015, Vol. 41, No 7, pp. 1182–1192.
16. El-Banna H. A., Goudah A., El-Zorba H. et al. Comparative pharmacokinetics of ivermectin alone and a novel formulation of ivermectin and rafoxanide in calves and sheep. *Parasitol. Res.*, 2008, Vol. 102, pp. 1337–1342.
17. Fink D., Porras A., Campbell W. C. Pharmacokinetics of ivermectin in experimentally infected cattle. In: *Ivermectin and Abamectin*. Springer-Verlag, New York, 1989, pp. 90–113.
18. Fogang Y. F. et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *International Journal of General Medicine*, 2015, Vol. 8, p. 333.
19. Hunter J. S., Yoon S., Yazwinski T. A. et al. The efficacy of eprinomectin extended-release injection against naturally acquired nematode parasites of cattle, with special regard to inhibited fourth-stage *Ostertagia* larvae. *Vet. Parasitol.*, 2013, Vol. 192, No 4, pp. 346–352.

20. Islam S. Lipophilic and hydrophilic drug loaded PLA/PLGA in situ implants. *Int. J. of Pharm. and Pharm. Sci.*, 2011, Vol. 3, No 3, pp. 181–188.
21. Madhu M., Shaila L., Anwar B. J. Biodegradable injectable implant systems for sustained delivery using poly (lactide-co-glycolide) copolymers. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2009, Vol. 1, No 1, pp. 103–107.
22. Moreno L. et al. Ivermectin Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue/Egg Residue Profiles in Laying Hens. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2015, Vol. 63, No 47, pp. 10327–10332.
23. Ōmura S., Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends in parasitology*, 2014, Vol. 30, No 9, pp. 445–455.
24. Rehbein S., Baggott D. G., Johnson E. G. et al. Nematode burdens of pastured cattle treated once at turnout with eprinomectin extended-release injection. *Vet Parasitol.*, 2013, Vol. 192, No 4, pp. 321–331.
25. Soll M. D. et al. Long acting injectable formulations: пат. 8362086 CIIIA. – 2013.
26. Steven L. C., Angela J. C., Paul G. S. et al. Long-term delivery of ivermectin by use of poly(D,L-lactic-co-glycolic)acid microparticles in dogs. *AJVR*, 2004, Vol. 65, No 6, pp. 752–757.
27. Yapar A., Baykara T., Ari N. Investigation of in vitro and in vivo performance of injectable in situ implants. *Turk J. Pharm. Sci.*, 2010, Vol. 7, No 1, pp. 9–20.

References

1. Arhipov I. A. *Antigel'mintiki: farmakologiya i primenenie*. M., 2009. – 404 s.
2. Demidov N. V. *Antigel'mintiki v veterinarii*. M: Kolos, 1982. – 367 s.
3. Muromcev A. B., Ryzhov V. V. *Ekologiya gel'mintov krupnogo rogatogo skota v kaliningradskoj oblasti*. *Izvestiya KGTU*, 2012, № 27, S. 206–212.
4. Shul'c R. S., Dikov G. I. *Gel'mintozy ovec i mery bor'by s nimi*. 1965, 256 s.
5. Camargo J. A., Sapin A., Daloz D., Maincent P. Ivermectin-loaded microparticles for parenteral sustained release: in vitro characterization and effect of some formulation variables. *Journal of Microencapsulation*, 2010, Vol. 27, No 7, pp. 609–617.
6. Camargo J. A., Sapin A., Nouvel C. et al. Injectable PLA-based in situ forming implants for controlled release of Ivermectin a BCS Class II drug: solvent selection based on physico-chemical characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2013, Vol. 39, No 1, pp. 146–155.
7. Campbell W. C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Current pharmaceutical biotechnology*, 2012, Vol. 13, No 6, pp. 853–865.
8. Campbell W. C., Benz G. W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1984, Vol. 7, No 1, pp. 1–16.
9. Cheng L., Guo S., Wu W. Characterization and in vitro release of praziquantel from poly(ϵ -caprolactone) implants. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, Vol. 377, pp. 112–119.
10. Cheng L., Lei L., Guo S. et al. *Schistosoma japonicum*: treatment of different developmental stages in mice with long-acting praziquantel implants. *Exp. Parasitol.*, 2011, Vol. 129, No 3, pp. 254–259.
11. Cioli D., Pica-Mattoccia L. Praziquantel. *J. Parasitol. Res.*, 2003, Vol. 90, pp. 3–9.
12. Clark S. L., Crowley A. J., Schmidt P. G. et al. Long-term delivery of ivermectin by use of poly(D,L-lactic-co-glycolic)acid microparticles in dogs. *AJVR*, 2004, Vol. 65, No 6, pp. 752–757.

13. Cocquyt C. M. et al. Pharmacokinetics of moxidectin in alpacas following administration of an oral or subcutaneous formulation. *Research in veterinary science*, 2016, Vol. 105, pp. 160–164.
14. Corgozinho C. N. C. et al. Long Acting Injectable Formulations: заяв. пат. 12/739,300 CIIIA. – 2008.
15. Dorati R., Genta I., Colzani B. et al. Preliminary investigation on the design of biodegradable microparticles for ivermectin delivery: set up of formulation parameters. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2015, Vol. 41, No 7, pp. 1182–1192.
16. El-Banna H. A., Goudah A., El-Zorba H. et al. Comparative pharmacokinetics of ivermectin alone and a novel formulation of ivermectin and rafoxanide in calves and sheep. *Parasitol. Res.*, 2008, Vol. 102, pp. 1337–1342.
17. Fink D., Porras A., Campbell W. C. Pharmacokinetics of ivermectin in experimentally infected cattle. In: *Ivermectin and Abamectin*. Springer–Verlag, New York, 1989, pp. 90–113.
18. Fogang Y. F. et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *International Journal of General Medicine*, 2015, Vol. 8, p. 333.
19. Hunter J. S., Yoon S., Yazwinski T. A. et al. The efficacy of eprinomectin extended-release injection against naturally acquired nematode parasites of cattle, with special regard to inhibited fourth-stage *Ostertagia* larvae. *Vet. Parasitol.*, 2013, Vol. 192, No 4, pp. 346–352.
20. Islam S. Lipophilic and hydrophilic drug loaded PLA/PLGA in situ implants. *Int. J. of Pharm. and Pharm. Sci.*, 2011, Vol. 3, No 3, pp. 181–188.
21. Madhu M., Shaila L., Anwar B. J. Biodegradable injectable implant systems for sustained delivery using poly (lactide-co-glycolide) copolymers. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2009, Vol. 1, No 1, pp. 103–107.
22. Moreno L. et al. Ivermectin Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue/Egg Residue Profiles in Laying Hens. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2015, Vol. 63, No 47, pp. 10327–10332.
23. Ōmura S., Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends in parasitology*, 2014, Vol. 30, No 9, pp. 445–455.
24. Rehbein S., Baggott D. G., Johnson E. G. et al. Nematode burdens of pastured cattle treated once at turnout with eprinomectin extended-release injection. *Vet Parasitol.*, 2013, Vol. 192, No 4, pp. 321–331.
25. Soll M. D. et al. Long acting injectable formulations: пат. 8362086 CIIIA. – 2013.
26. Steven L. C., Angela J. C., Paul G. S. et al. Long-term delivery of ivermectin by use of poly(D,L-lactic-co-glycolic)acid microparticles in dogs. *AJVR*, 2004, Vol. 65, No 6, pp. 752–757.
27. Yapar A., Baykara T., Ari N. Investigation of in vitro and in vivo performance of injectable in situ implants. *Turk J. Pharm. Sci.*, 2010, Vol. 7, No 1, pp. 9–20.

PROLONGED FORMS OF ANTHELMINTIC DRUGS

Suslov V. V.¹, Engasheva E. S.², Kedik S. A.¹, Shnyak E. A.¹, Maximova P. O.³

¹MITHT named M. V. Lomonosov, 119571, Russia, Moscow, Vernadsky Prospekt, 86

²GNU VNIIVSGE, 123022, Russia, Moscow, Zvenigorodskoe Highway, 5, e-mail: kengasheva@vetmag.ru

³Moscow Technological University (MITHT), Chair of GTyPF, 119571, Russia, Moscow, Prospekt Vernadskogo, 86

Abstract

Purpose of the research – to conduct analysis of the status and perspective of application of prolonged forms of anthelmintic drugs in veterinary.

Materials and methods. On the topic of development and application of prolonged forms of anthelmintic in veterinary was conducted the analysis of 27 literature sources including 23 foreign authors. Were analyzed the data about kinetics of avermectins and praziquantel in the animals body and comparative results about dependence and correlation of pharmacokinetic parameters with their anthelmintics efficiency.

The results and discussion. Prolonged forms of avermectins which prevent the infections for long period are developing to prevent infection of animals during grazing season. Attempts to create prolonged dosage forms of praziquantel to prevent the *Schistosoma japonicum* infections are currently in progress. Was shown the possibility of obtaining polymeric microspheres, which contains ivermectins in the form of implants. As solvents are used N-methylpyrrolidone, triacetin, benzyl benzoate etc. Mixes of composite based on sucrose, acetate isobutyrate and polylactic acid is offered for prolongation of the action of ivermectin, which is provides release of ivermectin within 80 days. Were described prolonged forms of praziquantel as the implants on a base of polycaprolactone and it's mix with polyethylene glycol, which is obtained by extrusion of a melt of a mixture of praziquantel and polymers.

Keywords: ivermectins, praziquantel, prolonged forms, implants, kinetics, efficiency, helminthosis.

© 2016 The Author(s). Published by All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin. This is an open access article under the Agreement of 02.07.2014 (Russian Science Citation Index (RSCI)http://elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp) and the Agreement of 12.06.2014 (CA-BI.org/Human Sciences section: <http://www.cabi.org/Uploads/CABI/publishing/fulltext-products/cabi-fulltext-material-from-journals-by-subject-area.pdf>)