

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35868 B1** (51) Cl. internationale : **H04L 1/00**
(43) Date de publication : **01.12.2014**

(21) N° Dépôt : **37215**

(22) Date de Dépôt : **15.07.2014**

(30) Données de Priorité : **24.01.2012 ES P201230092**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2012/070550 17.10.2012**

(71) Demandeur(s) : **NOKIA SOLUTIONS AND NETWORKS OY, Karaportti 3 FI-02610 Espoo (FI)**

(72) Inventeur(s) : **KINNUNEN, Pasi Eino Tapio ; HOOLI, Kari Juhani**

(74) Mandataire : **SMAS INTELLECTUAL PROPERTY**

(54) Titre : **MISE EN CORRESPONDANCE DE DÉBITS**

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé et un appareil. Un critère de sélection de bit d'un dispositif de mise en correspondance de débits est sélectionné en fonction d'une indication reçue. Des bits pour une transmission sont sélectionnés conformément à la configuration sélectionnée.

تركيب صيدلي يشتمل على كلوريد أيزوميتاميديوم في محلول معد
لمعالجة داء المثقبيات في الحيوانات

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيب صيدلي يشتمل على كلوريد الأيزوميتاميديوم بتركيز يتراوح من 1 إلى 4% (وزن/حجم)، أيزوبروبيلدين غليسول أو غليسول فورمال بتركيز يتراوح من 40 إلى 95% (وزن/حجم)، كحول متعدد الهيدريك بتركيز يتراوح من 0.0 إلى 50% (وزن/حجم)، غليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات بتركيز يتراوح من 0.5 إلى 7% (وزن/حجم)، في محلول بوجود سواغات مقبولة صيدلياً، معد لمعالجة داء المثقبيات في الحيوانات. ويكون التركيب الصيدلي عبارة عن محلول قابل للحقن جاهز للاستعمال ويمكن إعطائه في الوريد، تحت الجلد أو داخل العضل في الحيوانات المجتررة، الخيليات والإبلات. وقد يشتمل التركيب كذلك على عوامل مضادة للفطريات، مثل الايفرمكتين، بتركيز يتراوح من 1 إلى 5% (وزن/حجم) لمعالجة داء المثقبيات والتخلص من الطفيليات المعدية المعوية والرئوية في الحيوانات.

01 DEC 2014

بسم الله الرحمن الرحيم

تركيب صيدلي يشتمل على كلوريد أيزوميتاميديوم في محلول معد
لمعالجة داء المثقبيات في الحيوانات

مجال الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بتركيب صيدلي يشتمل على كلوريد أيزوميتاميديوم في محلول معد لمعالجة داء المثقبيات في الحيوانات. وتتضمن مجالات تطبيق الاختراع العلوم البيطرية، صحة الحيوان، طب المناطق المدارية وقطاع إنتاج المواشي.

خلفية الاختراع

تعتبر الأمراض الطفيلية في حالة الإنتاج الحيواني في المناطق الاستوائية إحدى أكبر التحديات بالنسبة للطب البيطري والمزارعين نظراً لأنها تستتبع خسائر اقتصادية هامة للمزارعين، بصفة خاصة عندما تستخدم أنواع محددة حيث تكون أقل تكيفاً مع المناخ وأكثر عرضة لهذه الأمراض.

وتبلغ نسبة انتشار داء المثقبيات في فنزويلا 30% وتلك للطفيليات المعدية المعوية حوالي 100% من القطعان. وفي بلدان أخرى في المناطق الاستوائية، تكون النتائج مماثلة. ولهذا السبب، تستلزم مكافحة الطفيليات المعدية المعوية والرئوية بالإضافة إلى داء المثقبيات بشكل صارم.

ويعتبر ايفرمكتين أحد الأدوية المستخدمة لمكافحة الأمراض الطفيلية في المناطق الاستوائية. ويعد الايفرمكتين عقاراً مضاداً للطفيليات واسع الطيف، قادر على مكافحة الطفيليات المعدية المعوية والرئوية بشكل فعال، بالإضافة إلى القمل، العث والقراد. وقد استخدم هذا الدواء لمكافحة الطفيليات أو على الأقل خفض أعباء الطفيليات، مما يؤدي على زيادة الإنتاج لدى القطعان.

ويوجد هناك عدد كبير من العقاقير محدودة الفعالية المعدة لمعالجة داء المثقبيات مثل أيزوميتاميديوم، دايمينازين وإيثيديوم.

ويعد أيزوميتاميديوم عقاراً مضاداً للطفيليات فعالاً بصفة خاصة ضد الطفيليات الموجودة في الدم ويعد أحد العقاقير الأكثر فعالية ضد داء المثقبيات. ويُباع هذا العقار على شكل أقراص معدة لاستخدامها بشكل ارتجالي وفي التقنية السابقة لم يوصف أي تركيب

صيدلي يحتوي على أيزوميتاميديوم في محلول حيث يكون الأيزوميتاميديوم ثابتاً وقابلاً للذوبان. ويشير انخفاض ذوبانية وثبات الأيزوميتاميديوم على حدٍ سواء في المحلول المائي إلى أنه ينبغي ذوبان العقار في كل مستحضر تحديداً وينبغي إزالة الفائض. وينبغي تحضير الأيزوميتاميديوم في كل مستحضر باستخدام الماء المقطر أو الماء الذي تم غليه وتبريده قبل الاستخدام. وباستخدام طريقة التحضير هذه، يوجد هناك خطر من إعطاء جرعة غير صحيحة أو من عدم اتخاذ الاحتياطات المناسبة ومن حدوث تفاعلات خطيرة في موقع الحقن.

ويهدف الاختراع الحالي إلى حل المشكلة البارزة في التقنية، والتي تتمثل في ترويد تركيب صيدلي يحتوي على الأيزوميتاميديوم لمعالجة داء المثقبيات والأمراض الطفيلية في الحيوانات حيث يمنع ذوبان الأيزوميتاميديوم بشكل خاص في كل مستحضر.

10 الكشف عن الاختراع

يتمثل الاختراع الحالي في تركيب صيدلي يشتمل على:

- كلوريد الأيزوميتاميديوم بتركيز يتراوح من 1 إلى 4% (وزن/حجم)،
- أيزوبروبيلدين غليسول أو غليسول فورمال بتركيز يتراوح من 40 إلى 95% (وزن/حجم)،
- كحول متعدد الهيدريك بتركيز يتراوح من 0.0 إلى 50% (وزن/حجم)،
- غليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات بتركيز يتراوح من 0.5 إلى 7% (وزن/حجم)،

في محلول بوجود سواغات مقبولة صيدلياً، لمعالجة داء المثقبيات في الحيوانات. وفي الاختراع الحالي، تمثل جميع النسب المئوية نسباً مئوية للوزن/الحجم. وفي الاختراع

20 الحالي، لا يزيد مجموع مقادير المركبات الموجودة في التركيب الصيدلي عن التركيب الكلي. ويعتبر التركيب الصيدلي وفقاً للاختراع تركيباً ثابتة على شكل محلول قابل للحقن جاهز للاستعمال حيث لا يستلزم إمساكه بواسطة المزارع أو الطبيب البيطري ويسمح بمعالجة داء المثقبيات ومعظم الأمراض الطفيلية التي تصيب الحيوانات في المناطق الاستوائية.

ويعد التركيب الصيدلي وفقاً للاختراع قابلاً للامتزاج في الماء بالكامل، وهي ميزة هامة 25 لكلوريد الأيزوميتاميديوم والعقاقير المضادة للطفيليات الأخرى التي يمكن دمجها بالرغم من أنها تكون غير ثابتة في الماء.

ويُحقق التركيب وفقاً للاختراع انتشاراً مضبوطاً وفعالاً لكلوريد الأيزوميتاميديوم والمكونات الفعالة الأخرى التي يمكن أن تكون مصاحبة. ولتحقيق هذا، ينبغي الحفاظ على المكونات الفعالة

قابلة للذوبان عند موضع الحقن. ويشتمل التركيب وفقاً للاختراع على مذيب عضوي قطبي (أيزوبروبيليدين غليسرول أو غليسرول فورمال) وكحول متعدد الهيدريك اللذان يشكلان روابط جسرية هيدروجينية مع المكونات الفعالة ويساعدا على حفظها قابلة للذوبان ومادة خافضة للتوتر السطحي (جليكول 15-هيدروكسي ستيرات متعدد الإثيلين) حيث تعمل بصفاتها مذيب اسهامي؛ عند ملامسة التركيب مع الماء، وتدمج المكونات الفعالة مع جليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات ولا تترسب.

ويحدد تركيز جليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات الموجود في التركيب ذوبانية المكونات الفعالة في الماء. وعند زيادة تركيز جليكول 15-هيدروكسي ستيرات متعدد الإثيلين، تزيد ذوبانية كلوريد الأيزوميتاميديوم ويزيد انتشاره من موضع وضعه. وعند خفض تركيز جليكول 15-هيدروكسي ستيرات متعدد الإثيلين، يتم تحقيق انتشار أبطأ ومضبوطاً بدرجة أكبر للمكونات الفعالة.

ويُسهَم مركب جليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات كذلك في امتصاص التركيب الصيدلي تحت الجلد وعميقاً داخل العضل. وتكون قطبية المذيبات العضوية المختارة بحيث أنه عند دمج الماء في التركيب، فإنه لا تحدث هناك أية تغييرات مفاجئة في القطبية ولا يحدث أي انزياح للمكونات الفعالة؛ مما يسمح بعدم ترسب المكونات الفعالة وعدم تشكيلها للبلورات.

ويتمثل أحد التجسيديات في التركيب وفقاً للاختراع، حيث يكون كلوريد الأيزوميتاميديوم المذكور عبارة عن كلوريد الأيزوميتاميديوم المسحوق إلى دقائق صغيرة. ويتمثل أحد التجسيديات في التركيب وفقاً للاختراع، حيث يبلغ تركيز أيزوبروبيليدين الغليسرول أو غليسرول الفورمال المذكور 49% (وزن/حجم).

ويتمثل تجسيد آخر في التركيب وفقاً للاختراع، حيث يبلغ تركيز كحول متعدد الهيدريك المذكور 10% (وزن/حجم). وفي تجسيد مفضل، يتمثل كحول متعدد الهيدريك المذكور في جليكول بروبيلين.

ويتمثل أحد التجسيديات في التركيب وفقاً للاختراع، حيث يتراوح تركيز جليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات من 1 إلى 5% (وزن/حجم). وفي تجسيد مفضل، يبلغ التركيز المذكور 2.5% (وزن/حجم).

ويتمثل أحد التجسيديات في التركيب وفقاً للاختراع، حيث تتضمن السواغات المذكورة ما

يلي:

- 5 غالات بروبييل بتركيز يتراوح من 0.02 إلى 0.05% (وزن/حجم)،
متعدد فينيل بيروليدون بتركيز يتراوح من 0.5 إلى 5% (وزن/حجم)،
N-مثيل-2-بيروليدون بتركيز يتراوح من 1 إلى 20% (وزن/حجم)،
2-(2-إثوكسي إثوكسي) إيثانول بتركيز يتراوح من 1 إلى 10% (وزن/حجم).
وفي تجسيد مفضل، يبلغ تركيز السواغات المذكورة: 0.02% لغالات بروبييل (وزن/حجم)،
2% لمتعدد فينيل بيروليدون (وزن/حجم)، 2.5% لـ N-مثيل-2-بيروليدون (وزن/حجم) و 5% لـ
2-(2-إثوكسي إثوكسي) إيثانول (وزن/حجم).
- 10 ويتمثل تجسيد آخر في التركيب وفقاً للاختراع، حيث يكون لمتعدد فينيل بيروليدون قيمة K
تتراوح من 12 إلى 90.
ويعمل متعدد فينيل بيروليدون بصفته مذيب اسهامي حيث يزيد ذوبانية المكونات الفعالة
(لمنع أي ترسب للمكونات الفعالة) ولزوجة التركيب. وعند زيادة اللزوجة، فإنه يعمل كذلك كعامل
إطلاق مضبوط.
- 15 ويتمثل أحد التجسيديات في التركيب وفقاً للاختراع، حيث تختار الحيوانات المذكورة من
المجموعة التي تتكون من الحيوانات المجترة، الخيليات والإبليات.
ويتمثل تجسيد آخر في التركيب وفقاً للاختراع، حيث يتم إعطاء التركيب الصيدلي المذكور
فموياً. وفي تجسيد مفضل، يتم إعطاء التركيب الصيدلي المذكور في الوريد، تحت الجلد أو داخل
العضل.
- 20 ويتمثل تجسيد آخر في التركيب وفقاً للاختراع، الذي يشتمل كذلك على عامل مضاد
للطفيليات أو عدة عوامل مضادة للطفيليات معدة لمعالجة داء المثقبيات والتخلص من الأمراض
الطفيلية والمعدية المعوية في الحيوانات. ويتمثل تجسيد مفضل في التركيب وفقاً للاختراع، حيث
يتراوح العامل المضاد للطفيليات المذكور من 1 إلى 5% (وزن/حجم). وفي تجسيد مفضل آخر،
يبلغ التركيز المذكور 2% (وزن/حجم).
- 25 ويتمثل تجسيد آخر في التركيب وفقاً للاختراع، حيث تختار العوامل المضادة للطفيليات
المذكورة من المجموعة التي تتكون من مركبات بروبنزيميدازول، مركبات إيميدازوثيازول، مركبات
ساليسيل أنيليد، بدائل نثرو فنيل ومركبات لاكلتون كبيرة الحلقة. وفي تجسيد مفضل، يتمثل
اللاكتون كبير الحلقة المذكور في الايفرمكتين.
ويعتبر التركيب الصيدلي وفقاً للاختراع الذي يقترن فيه كلوريد الأيزوميتاميديوم
والايفرمكتين مفيداً لمعالجة داء المثقبيات ولمعالجة الطفيليات المعوية والرئوية، والتخفيف

من إمساك الحيوانات ومدة الإعطاء. ويمكن استخدام التركيب المذكور في البرامج الوقائية لمكافحة داء المتقيبات والطفيليات المعدية المعوية والرئوية.

الوصف التفصيلي

التجسيديات المفضلة

5 المثال 1. تحسين تراكيب صيدلية مختلفة حيث تتضمن المكونات الفعالة فيها كلوريد الأيزوميتاميديوم والايفرمكتين.

التركيب 1

حُضِر تركيب صيدلي باستخدام مادة حاملة زيتية أليفة للشحم بالإسم التجاري Lipophilic Labrafac® (جليسيريدات C8-C10)، حيث تضمنت تركيبته ما يلي:

المركب	المقدار مقاساً بوحدة % (وزن/حجم)
ايفرمكتين	2.00
كلوريد الأيزوميتاميديوم	2.4
Lipophilic Labrafac®	95.99
Cabosil® (ديوكسو سيلان)	2.00
غالات بروبييل	0.02
BHT (بيوتيل هيدروكسي تولوين)	0.1
BHA (بيوتيل هيدروكسي أنيزول)	0.1

10 وكانت النتائج باستخدام هذا التركيب غير إيجابية تماماً. وقد تشكلت وذمات عند إعطاء هذه التركيبة إلى الحيوانات تحت الجلد وداخل العضل. وقد أظهرت اختبارات الدم والدراسات المتعلقة بتفاعل البوليمراز المتسلسل بخصوص المِثْقَبِيَّة النَشِيطَة قيماً إيجابية تدل على أنه لم يتم اطلاق هذه التركيبة بشكل ملائم من موضع الإعطاء (اطلاق بطيء جداً).

التركيب 2

15 تم تحضير تركيب صيدلي بالتركيبة التالية:

المركب	المقدار مقاساً بوحدة % (وزن/حجم)
ايفرمكتين	2.00
كلوريد الأيزوميتاميديوم المسحوق إلى دقائق صغيرة	2.4
أيزوبروبيليدين غليسول	50.00
غالات بروبييل	0.02

2.00	متعدد فينيل بيروليدون (Colidon K – 30)
5.00	-2-(إثوكسي إثوكسي) إيثانول (Transcutol)
2.5	N-مثيل-2-بيروليدون (Pharmasolve)
40.82	بروبيلين غليكول صيدلي

وعند تحضير هذه التركيبة الثانية، لوحظ أنه لم يكن كلوريد الأيزوميتاميديوم ذائباً بالكامل.

التركيب 3

حضر تركيب صيدلي تضمن جميع المكونات الموجودة في التركيب 2 وبالإضافة إلى غليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات (Solutol SH 15)، حيث تضمنت تركيبته ما يلي:

المركب المقدار مقاساً بوحدة % (وزن/حجم)

2.00	ايفرمكتين
2.4	كلوريد الأيزوميتاميديوم المسحوق إلى دقائق صغيرة
49.00	أيزوبروبيلدين غليسول
0.02	غالات برويل
2.00	متعدد فينيل بيروليدون (Colidon K – 30)
5.00	-2-(إثوكسي إثوكسي) إيثانول (Transcutol)
2.5	N-مثيل-2-بيروليدون (Pharmasolve)
40.00	بروبيلين غليكول صيدلي
2.5	غليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات

(Solutol SH 15)

وباستخدام هذه التركيبة، وجد أنه كان الايفرمكتين وكلوريد الأيزوميتاميديوم ذائباً بالكامل.

5

وأجريت دراسة حول ثبات المكونات الفعالة الموجودة في التركيب 3 خلال سنتين، ووجد أنه لم يتغير الايفرمكتين تقريباً، وأنه قد تحلل ما نسبته 3% من كلوريد الأيزوميتاميديوم، وبذلك تبقى التركيب 3 ضمن أمداء ثبات مقبولة جداً. وعليه، يعتبر التركيب 3 ثابتاً في هذه المدة بكاملها.

المثال 2. ثبات المكونات الفعالة من الايفرمكتين وكلوريد الأيزوميتاميديوم في المحلول المائي.

10

قيس 15 مل من التركيب 3 ووضع في اسطوانة مدرجة مزودة بغطاء وتم إبعاله إلى حجم نهائي يبلغ 50 مل باستخدام ماء مقطر، مما يؤدي إلى الحصول على محلول نهائي يحتوي على 300 ملغم من الايفرمكتين و 360 ملغم من كلوريد الأيزوميتاميديوم؛ وتم تحليل هذا المحلول

بواسطة NIR (التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء القريبة) وحددت النتائج التالية: 311.3 ملغم من الايفرمكتين و 358.52 ملغم من كلوريد الأيزوميتاميديوم.

ووضع المحلول السابق في فرن لتقييم ثبات الخليط الذي تتم تعريضه لإجهاد عالٍ (درجة حرارة بلغت 50° م ورطوبة نسبية بلغت 75%). وأجريت الدراسة لمدة بلغت 5 أيام، بأخذ 1 مل من الاسطوانة في كل يوم وتحليله بواسطة NIR، مما يؤدي إلى الحصول على النتائج التالية:

الجدول 1. مقدار الايفرمكتين وكلوريد الأيزوميتاميديوم الموجودين في المحلول

الزمن بالأيام	الايفرمكتين (ملغم)	كلوريد الأيزوميتاميديوم (ملغم)
في البداية	311.3	358.52
1	309.72	355.41
2	308.24	350.71
3	302.48	348.31
4	296.44	344.14
5	294.52	340.63

ويظهر الجدول السابق أنه يتحلل الايفرمكتين بدرجة ضئيلة بوجود الماء وأنه يتحلل كلوريد الأيزوميتاميديوم بدرجة كبيرة نوعاً ما.

المثال 3. فعالية التركيب 3 في الدراسات الميدانية

حددت فعالية التركيب 3 بواسطة اختبارها في 6 حيوانات. وأظهرت الحيوانات مستويات عالية من التطفل المعدي المعوي الذي تم إثباته بواسطة دراسة البراز، حيث لوحظ بشكل رئيسي بيوض من فوق فصيلة التريكوسترونجيليديا.

وبعد مرور أول 12 يوم على الإصابة بالعدوى وبعد إثبات وجود الطفيليات في الدم بواسطة اختبارات تركيز الدم الخاصة بالطفيليات (Woo) للكشف عن المثقيات التي تدور في الحيوانات التجريبية الأربعة، تمت معالجتها باستخدام التركيب 3 وكلوريد الأيزوميتاميديوم على شكل أقراص لاستخدامها بشكل ارتجالي. وتم الكشف عن وجود بيوض في البراز بواسطة إجراء فحوصات للبراز قبل وبعد المعالجة. وبلغت مدة الدراسة 50 يوم متتالٍ.

وقد أظهر الدوان اللذان تم اختبارهما تأثيراً مبيد للمثقيات خلال 24 ساعة فقط بعد المعالجة. وكان التركيب 3 قادراً على التخلص من الطفيليات، حتى في الحالة القصوى لوجود الطفيليات في الدم. واستردت هيماتوكريت الحيوانات التي تمت معالجتها باستخدام التركيب 3 عافيتها بصورة أفضل وانخفض حمل طفيليات التريكوسترونجيليديا فيها.

عناصر الحماية

- 1- تركيب صيدلي يشتمل على:
- 1 - كلوريد الأيزوميتاميديوم بتركيز يتراوح من 1 إلى 4% (وزن/حجم)،
- 2 - أيزوبروبيليدين غليسول أو غليسول فورمال بتركيز يتراوح من 40 إلى 95% (وزن/حجم)،
- 3 - كحول متعدد الهيدريك بتركيز يتراوح من 0.0 إلى 50% (وزن/حجم)،
- 4 - غليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات بتركيز يتراوح من 1 إلى 5% (وزن/حجم)،
- 5 - في محلول بوجود سواغات مقبولة صيدلياً، لمعالجة داء المثقبيات في الحيوانات، حيث تتضمن السواغات المذكورة ما يلي:
- 6 - غالات بروبيل بتركيز يتراوح من 0.02 إلى 0.05% (وزن/حجم)،
- 7 - متعدد فينيل بيروليدون بتركيز يتراوح من 0.5 إلى 5% (وزن/حجم)،
- 8 - N-مثيل-2-بيروليدون بتركيز يتراوح من 1 إلى 20% (وزن/حجم)،
- 9 - 2-(2-إثوكسي إثوكسي) إيثانول بتركيز يتراوح من 1 إلى 10% (وزن/حجم).
- 2- التركيب الصيدلي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون كلوريد الأيزوميتاميديوم المذكور عبارة عن كلوريد الأيزوميتاميديوم المسحوق إلى دقائق صغيرة.
- 3- التركيب الصيدلي وفقاً لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يبلغ تركيز أيزوبروبيليدين الغليسول أو غليسول الفورمال المذكور 49% (وزن/حجم).
- 4- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 3، حيث يبلغ تركيز كحول متعدد الهيدريك المذكور 40% (وزن/حجم).
- 5- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4، حيث يتمثل كحول متعدد الهيدريك المذكور في غليكول بروبيلين.

- 6- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث يبلغ تركيز غليكول متعدد الإثيلين 15-هيدروكسي ستيرات 2.5% (وزن/حجم). 1
2
- 7- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6، حيث يبلغ تركيز السواغات المذكورة: 0.02% لغالات برويل (وزن/حجم)، 2% لمتعدد فينيل بيروليدون (وزن/حجم)، 2.5% لـ N-مثيل-2-بيروليدون (وزن/حجم) و 5% لـ 2-(2-إثوكسي إثوكسي) إيثانول 4
3
- 8- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 7، حيث يكون لمتعدد فينيل بيروليدون قيمة K تتراوح من 12 إلى 90. 1
2
- 9- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 8، حيث تختار الحيوانات المذكورة من المجموعة التي تتكون من الحيوانات المجترّة، الخيليات والإبليات. 1
2
- 10- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 9، حيث يتم إعطاء التركيب الصيدلي المذكور فموياً. 1
2
- 11- التركيب الصيدلي وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث يتم إعطاء التركيب الصيدلي المذكور في الوريد، تحت الجلد أو داخل العضل. 1
2
- 12- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 11، الذي يشتمل كذلك على عامل مضاد للطفيليات أو عدة عوامل مضادة للطفيليات معدة لمعالجة داء المثقبيات والتخلص من الأمراض الطفيلية والمعدية المعوية في الحيوانات. 1
2
3
- 13- التركيب الصيدلي وفقاً لعنصر الحماية 12، حيث يتراوح تركيز العامل المضاد للطفيليات المذكور من 1 إلى 5% (وزن/حجم). 1
2
- 14- التركيب الصيدلي وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث يبلغ التركيز المذكور 2% (وزن/حجم). 1

- 2
- 15- التركيب الصيدلي وفقاً لأي من عناصر الحماية 12 إلى 14، حيث تختار العوامل المضادة للطفيليات المذكورة من المجموعة التي تتكون من مركبات بروبنزيميدازول، مركبات إيميدازوثيازول، مركبات ساليسيل أنيليد، بدائل نetro فنيل ومركبات لاكتون كبير الحلقة. 1 2 3 4
- 16- التركيب الصيدلي وفقاً لعنصر الحماية 15، حيث يتمثل اللاكتون كبير الحلقة المذكور في الاليفرمكتين. 1 2