Parasites & Vectors
Исследовательская статья Открытый доступ

# Сравнительная фармакокинетика флураланера у собак и кошек после однократного местного или внутривенного введения.

Susanne Kilp*[1], Diana Ramirez[2], Mark J Allan[1], Rainer KA Roepke[1]

## Реферат

**Общие сведения:** Бравекто™ жевательные таблетки для собак, содержащие флураланер в качестве действующего вещества, являются инновационным препаратом для лечения инфестации блохами и клещами, обеспечивающим быстрый и длительный эффект после однократного перорального применения у собак. Флураланер для местного нанесения также обеспечивает безопасный, быстрый и длительный эффект у собак и кошек. Фармакокинетические характеристики флураланера изучались у собак и кошек после местного нанесения или внутривенного введения.

**Методы:** 24 собаки и 24 кошки получили 3 разные дозы наружно, причём средняя доза определялась исходя из соответствующей минимальной рекомендованной дозы, и одну дозу внутривенно. Образцы крови собирались в течение 112 суток, и концентрация флураланера определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на валидированной системе. Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью некомпартментного подхода.

**Результаты:** у собак флураланер быстро всасывался из места нанесения в кожу, подкожные ткани и кровь. Концентрация флураланера в плазме характеризовалась плато в промежутке с 7 до 63 суток, $t_{max}$ у отдельных животных приходились на этот период. После фазы плато концентрация медленно снижалась и определялась в течение более 12 недель. У кошек флураланер быстро всасывался в системный кровоток из места нанесения, максимальная концентрация ($C_{max}$) в плазме наблюдалась с 3 по 21 сутки после применения, после чего концентрация медленно снижалась и также определялась в течение более 12 недель. Системное воздействие, характеризуемое $C_{max}$ и площадью под кривой «концентрация—время» с начального момента до момента регистрации последней определяемой концентрации ($AUC_{(0\rightarrow t)}$), росло пропорционально дозе у обоих видов. После внутривенного введения флураланер характеризовался относительно высоким кажущимся объёмом распределения ($V_z$), низким клиренсом плазмы, длительным терминальным периодом полувыведения ($t_{½}$) и длительным временем удержания (MRT), что указывает на длительное сохранение флураланера в организме животных обоих видов.

**Выводы:** фармакокинетические характеристики флураланера позволяют объяснить

* Адрес для корреспонденции: susanne.kilp@msd.de
[1] MSD Animal Health Innovation GmbH, Цур-Пропштай, Швабенхейм, 55270, Германия.
Полная информация об авторах приведена в конце статьи.

значительную продолжительность его действия в отношении блох и клещей у собак и кошек после однократного местного применения.

**Ключевые слова:** Флураланер, собака, кошка, фармакокинетика, Бравекто™, раствор для точечного нанесения

## Общие сведения

Бравекто™ жевательные таблетки для собак, содержащие флураланер в качестве действующего вещества, являются инновационным промышленно выпускаемым препаратом для лечения инфестации блохами и клещами, обеспечивающим быстрый и длительный эффект после однократного перорального применения у собак [1-4]. Активный компонент флураланер принадлежит к изоксазолинам— новому классу соединений с сильным противопаразитарным эффектом. Флураланер действует на ГАМК- и глутаматзависимые хлоридные каналы и обладает значительной селективностью в отношении нейронов членистоногих в сравнении с нейронами млекопитающих [5], что указывает на широкий диапазон безопасности этого противопаразитарного соединения. Флураланер хорошо переносится даже в дозах, существенно превышающих клинически оправданные [2]. Флураланер обладает высокой активностью в отношении блох и клещей при попадании в их организм при кормлении, т.е. блохи и клещи подвергаются действию активного компонента с началом кормления [6].

Недавно разработанный препарат флураланера для точечного нанесения (Бравекто™ раствор для точечного нанесения, MSD Animal Health) также обеспечивает безопасный, быстрый и длительный эффект в отношении блох и клещей у собак и кошек. Однократное местное применение флураланера в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 25 мг/кг массы тела (МТ) у собак и 40 мг/кг МТ у кошек, обеспечивает защиту от блох и клещей в течение как минимум 12 недель. Лишь непродолжительное время необходимо для эффективного уничтожения блох (<8 ч.) и клещей (<12 ч) у собак [7] и кошек, обработанных препаратом для местного применения. Быстрое начало и существенная продолжительность действия после однократного местного нанесения обеспечивает большее удобство лечения по сравнению с препаратами от блох и клещей для ежемесячного применения, что, как предполагается, способно привести к повышению комплаентности хозяев домашних животных. Повышенная комплаентность помогает уменьшить перерывы в защите, могущие возникнуть при пропуске препаратов для ежемесячного применения.

Раствор для точечного нанесения Бравекто™ представляет собой дополнительную возможность обеспечить эффективное лечение. Так, поедаемость жевательных таблеток составляет 92,5% [8]; таким образом, часть собак может быть легче обрабатывать средством для наружного применения; кроме того, для собак, нуждающихся в гипоаллергенном рационе, наружное средство может быть предпочтительно. Раствор для точечного нанесения Бравекто™ — единственный доступный препарат с действующим веществом класса изоксазолинов для кошек, обеспечивающий системную защиту от блох и клещей в течение 12 недель и, таким образом, удовлетворяющий насущную потребность владельцев и ветеринарных врачей в эффективном и надёжном средстве для стойкого контроля эктопаразитов у кошек.

Фармакокинетический профиль флураланера у собак и кошек после однократного местного применения описывает скорость всасывания, распределения и выведения и даёт информацию, важную для определения начала, величины и продолжительности эффекта.

Поэтому фармакокинетические характеристики флураланера для местного применения (раствор для точечного нанесения Бравекто™) исследованы в рамках аналогичного дизайна в параллельных группах у собак и кошек.

## Методы

В обоих исследованиях животные обрабатывались препаратом — раствором для точечного нанесения Бравекто™, — произведённым в соответствии с Надлежащей производственной практикой [9]. Флураланер для внутривенного (в/в) введения приготовлен в виде 2,5% раствора в ПЭГ200, содержащем 10% (об./об.) воды для инъекций.

Все исследования соответствуют принципам Надлежащей лабораторной практики [10]. Работа с животными проводилась в соответствии с действующим национальным законодательством и, после рассмотрения, утверждена Комитетом по этике экспериментов на животных ENVIGO CRS S.A.

### Этап in vivo

В фармакокинетическом исследовании на собаках 24 здоровых самца и самки породы бигль (возраст 12—17 месяцев, масса тела 7,4—12,1 кг) содержались в помещении в загонах, полы которых были покрыты защитным покрытием; содержание было индивидуальным до 5 недель после местного нанесения флураланера для недопущения перекрёстного заражения животных. После этого 5-недельного периода собаки содержались в группах по 3 животных одного пола и из одной группы. В фармакокинетическом исследовании на кошках 24 здоровых самца и самки европейских короткошёрстных кошек (возраст 9—11 месяцев, масса тела 2,2—4,8 кг) содержались в клетках поодиночке для недопущения перекрёстного заражения животных.

Во время индивидуального содержания животным были обеспечены индивидуальные социальные ежедневные контакты с ухаживавшим за ними работником за пределами загонов/клеток. Микроклимат в обоих исследованиях контролировался постоянно: температура поддерживалась в пределах 15—21°C, относительная влажность — 40—70%, кратность воздухообмена — 10-20 смен воздуха/ч, с чередованием 12-часовых периодов освещения люминесцентными лампами и 12-часовых периодов темноты. Собак и кошек кормили один раз в день утром стандартным кормом при свободном доступе к воде.

Собак и кошек в каждом исследовании рандомизировали по 4 группам (по 3 животных каждого пола в каждой группе) отдельно для каждого пола и разделяли по весовым категориям, чтобы обеспечить сбалансированное распределение.

Одна группа из 6 животных получала препарат внутривенно путём инфузии с постоянной скоростью в течение 5 минут с применением автоматической системы для инъекций (KDS Model 200, KD Scientific Inc., Холлистон, США) в дозе 12,5 мг флураланера / кг массы тела. Часовая скорость введения (мл/ч) была приблизительно в 12 раз выше соответствующего объёма препарата, что позволило обеспечить полноту введения в течение 5 минут (данные для в/в введения собакам опубликованы ранее в работе Kilp et al. [4]).

Все дозы препаратов для местного применения рассчитаны исходя из массы тела каждого животного по отдельности и номинального содержания флураланера. В исследовании на собаках флураланер (раствор для точечного нанесения Бравекто™) применялся местно в 3 группах собак в дозе 12,5, 25 и 50 мг/кг массы тела и наносился дорсально на одну или несколько точек на спине собаки. Первая точка находилась

между лопатками, а последующие, если назначенный объём препарата требовал нанесения в нескольких местах, располагались на расстоянии 5—10 см каудально относительно предыдущей. В исследовании на кошках флураланер (раствор для точечного нанесения Бравекто™) применялся местно в дозе 20, 40 и 80 мг/кг массы тела и наносился дорсально на одну или несколько точек на спине кошки. Первая точка находилась у основания черепа, а последующие, если назначенный объём препарата требовал нанесения в нескольких местах, располагались на расстоянии 5—10 см каудально относительно предыдущей.

Образцы крови собирались из яремной вены в пробирки с цитратом натрия до введения препарата и через 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 и 112 дней после местного применения, а также через 15 мин., 2, 4 и 8 ч., а затем через 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 91 и 112 дней после в/в введения. Плазма выделялась путём центрифугирования и хранилась в замороженном виде (-75 °C ± 15 °C) в стерильных пластиковых флаконах до момента анализа. Тщательное наблюдение за животными велось в течение 1 ч. после применения препарата, а затем ежедневно один раз в день.

## Анализ методом ВЭЖХ-МС/МС

Концентрацию флураланера в плазме измеряли методом ВЭЖХ-МС/МС по методике, прошедшей валидацию согласно действующим рекомендациям [11—13]. Образцы плазмы получали путём осаждения белка ацетонитрилом и разбавляли 0,1% муравьиной кислотой. Полученный раствор подвергали количественному анализу с помощью системы автоматической твердофазной экстракции, совмещённой с ВЭЖХ-МС/МС (ТФЭ-ВЭЖХ-МС/МС). Диапазон линейности методики при определении флураланера составлял от 10,0 до 2500 нг/мл, а валидированный предел количественного определения (ПКО) — 10,0 нг/мл.

## Фармакокинетический анализ

Фармакокинетические параметры флураланера рассчитывали с помощью некомпартментного подхода с применением прошедшего валидацию ПО WinNonlin® Professional Version 5.3 (Pharsight Corporation, Калифорния, США). $C_{max}$ и время достижения пиковой концентрации ($t_{max}$) являлись наблюдаемыми величинами. Время полувыведения ($t_{½}$) рассчитывалось с помощью линейной регрессии по угловому коэффициенту конечного сегмента графика временной зависимости концентрации в плазме в полулогарифмических координатах. $AUC_{(0-t)}$ рассчитывалась линейным методом трапеций. Экстраполированная AUC от начального момента времени до бесконечности ($AUC_{(0—\infty)}$) определялось как $AUC_{(0—t)} + Ct/\lambda z$, где Ct — концентрация в плазме в момент t, а $\lambda z$ — константа скорости первого порядка для конечного (лог-линейного) участка графика. $V_z$ после в/в введения рассчитывался для конечного участка как доза/$\lambda z$ × AUC. Общий клиренс (Cl) после в/в введения рассчитывался как доза/AUC. Биодоступность (F%) при местном применении рассчитывалась на основе средних $AUC_{(0—t)}$ как ($AUC_{(0—t)}$ местно / $AUC_{(0—t)}$ в/в) × (доза в/в / доза местно) × 100. MRT, экстраполированное на бесконечность, рассчитывалось как отношение AUMC/AUC, где AUMC — площадь под кривой первого момента.

Пропорциональность дозы проверяли для параметров экспозиции $C_{max}$ и $AUC_{(0—t)}$. С этой целью нормированные на (номинальную) дозу значения анализировали с помощью одностороннего дисперсионного анализа, где параметры экспозиции являлись зависимой переменной, а номинальная доза — независимой переменной. Нулевая гипотеза тестируемой модели заключалась в равенстве групп с одинаковыми дозами (уровень достоверности $\alpha = 5\%$), т.е. в пропорциональном росте параметров

экспозиции $C_{max}$ и $AUC_{(0-t)}$. Если нулевая гипотеза не будет опровергнута, это означает, что данные, опровергающие дозопропорциональность флураланера, отсутствуют.

Все данные выражены как среднее арифметическое, если не указано обратное. Отдельные значения, для которых разность между $AUC_{(0-\infty)}$ и $AUC_{(0-t)}$ превышает 20% $AUC_{(0-\infty)}$ и/или скорректированный $r^2$ (квадрат коэффициента корреляции) линии регрессии для конечной фазы < 0,85, считались недостоверными и, как следствие, не учитывались при расчёте среднего. Для графического представления средних концентраций флураланера в плазме значения ниже ПКО (10 нг/мл) устанавливались на уровне ½ ПКО (5 нг/мл), за исключением случаев, когда все значения в тот или иной момент времени были менее ПКО.

## Обсуждение результатов

### Фармакокинетический профиль флураланера у собак и кошек

В фармакокинетическом исследовании у собак каждая из четырёх групп по 6 собак получала флураланер в качестве средства для наружного применения в одной из трёх доз (12,5, 25 или 50 мг/кг) или в/в в целевой дозе 12,5 мг/кг. В фармакокинетическом исследовании у кошек каждая из четырёх групп по 6 кошек получала флураланер в качестве средства для наружного применения в одной из трёх целевых доз (20, 40 или 80 мг/кг) или в/в в целевой дозе 5 мг/кг. Ни в одном исследовании не получено клинических данных или информации о наступивших после применения препарата нежелательных явлениях, которые могли бы быть связаны с лечением флураланером.

После наружного применения у собак флураланер быстро проникает в кожу и подкожные ткани в достаточном количестве, чтобы обеспечить быстрое начало эффективного уничтожения блох (< 8 ч.) и клещей (<12 ч.), в организм которых флураланер попадает при кормлении [6, 7]. Неоднократное интенсивное мытьё шерсти шампунем начиная с 3 дней после местного применения не снизило эффективность в отношении блох и клещей на протяжении 12 недель [14]. Так как флураланер обладает низкой активностью при контакте, но высокой активностью при проглатывании паразитами [6], это согласуется с быстрым проникновением в кожу и распределением в тканевой жидкости, где флураланер может проявлять своё действие в отношении эктопаразитов при их кормлении.

Концентрация флураланера в плазме характеризовалась плато в промежутке с 7 до 63 суток, $t_{max}$ у отдельных животных приходились на этот период.
После фазы плато концентрация флураланера снижалась, причём в плазме она оставалась определяемой более 12 недель после применения. После в/в введения первоначальное распределение флураланера происходило быстро, после чего следовала длительная фаза выведения (рис. 1). После как местного применения, так и внутривенного введения на отдельных графиках зависимости концентрации в плазме от времени наблюдались некоторые второстепенные пики, которые могут указывать на перераспределение или рециркуляцию, напр., кишечно-печёночную рециркуляцию.

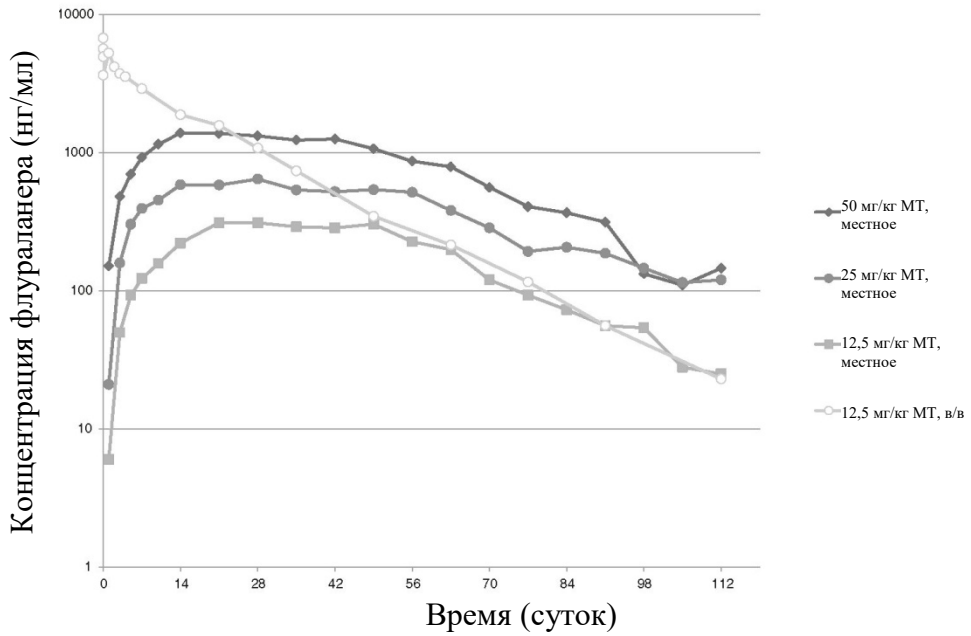


Рис. 1. Средняя концентрация флураланера в плазме крови собак после однократного местного применения и в/в введения

У кошек после местного применения флураланер быстро всасывался, а максимальная концентрация ($t_{max}$) в плазме достигалась у отдельных животных на 3—21 сутки. После достижения максимума концентрация флураланера постепенно снижается, причём определяемые концентрации в плазме сохраняются более 12 недель после применения. После в/в введения первоначальное распределение флураланера происходило быстро, после чего следовала длительная фаза выведения (рис. 2).

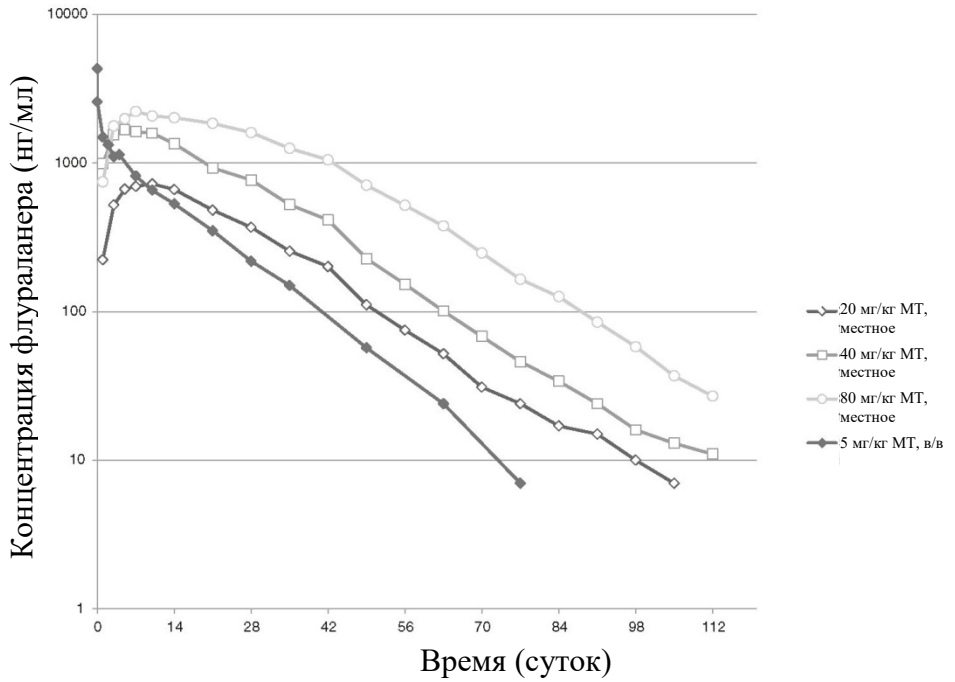


Рис. 2. Средняя концентрация флураланера в плазме крови кошек после однократного местного применения и в/в введения

Таблица 1. Средние арифметические фармакокинетических параметров флураланера в плазме крови собак после однократного местного применения и в/в введения

| Параметры | Местное, 12,5 мг/кг, n = 6 | Местное, 25,0 мг/кг, n = 6 | Местное, 50,0 мг/кг, n = 6 | Внутривенное [b], 12,5 мг/кг, n = 6 |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (нг/мл) | 358 ± 94 | 727 ±191 | 1698 ±318 | 7109 ±908 |
| $t_{max}$ (сут.) | 42 (размах 21-63) | 25 (размах 14-56) | 25 (размах 7-42) | н/п |
| $AUC_{(0—t)}$ (сут. × нг/мл) | 18933 ±3599 | 41243 ± 7467 | 85852 ±17283 | 87198±11835 |
| $AUC_{(0—\infty)}$ (сут. × нг/мл) | 19577 ±3982 | 43375[c] ±8752 | 93468[c]± 20424 | 87779 ±12004 |
| $t_{½}$ (сут.) | 17±4 | 21[c] ±3 | 17[c] ±3 | 15±2 |
| $t_{посл}$ (сут.) | 112 ± 0 | 112±0 | 112±0 | 109 ± 9 |
| MRT (сут.) | 47 ± 1 | 48[c]±4 | 43[c] ± 6 | 20±3 |
| Cl (л/кг/сут.) | н/п | н/п | н/п | 0,14±0,02 |
| $V_z$ (л/кг) | н/п | н/п | н/п | 3,1 ±0,5 |
| F (%) | 22 ±4 | 24±4 | 25 ±5 | н/п |

[a] Медиана, другие значения — среднее ± стандартное отклонение
[b]Данные ранее опубликованы в работе Kilp et al. [4]; [c]Среднее для n = 4 (50,0 мг/кг)/ n = 5 (25,0 мг/кг) значений; другие значения исключены как недостоверные, см раздел «Методы».
н/п: неприменимо.

Согласно расчётам, системная биодоступность после местного нанесения как у собак, так и у кошек составляла ≈25%. Увеличение степени и продолжительности воздействия, на которое указывает $C_{max}$ и $AUC_{(0-t)}$, по-видимому, пропорционально дозе. Статистически достоверных различий между группами, получавшими разные дозы, по нормированным на дозу параметрам экспозиции $AUC_{(0-t)}$ и $C_{max}$ (дисперсионный анализ, p = 0,533 (собаки) / 0,866 (кошки) для $AUC_{(0-t)}$ и p = 0,388 (собаки)/0,254 (кошки) для $C_{max}$) не было, что указывает на отсутствие данных, противоречащих нулевой гипотезе пропорциональности дозе флураланера и подтверждает линейность кинетики в диапазоне доз от 12,5 мг/кг до 50 мг/кг МТ для собак и от 20 до 80 мг/кг МТ для кошек.

Учитывая общий объём воды в организме (приблизительно 0,6 л/кг для собак и 0,5 л/кг для кошек) [15], флураланер имеет относительно высокий кажущийся объём распределения ($V_z$ = 3,1 л/кг у собак и 3,5 л/кг у кошек) в тканях после в/в инфузии [4]. Это является ожидаемым, так как физико-химические свойства флураланера, молекулярная масса которого составляет 556,29 и который в физиологическом интервале pH (1-12) существует в неионизированной форме и характеризуется низким значением $logP_{OW}$, равным 5,35 [4, 5], способствуют проникновению через клеточные мембраны.

Для флураланера основным путём выведения, вероятно, является печёночный, так как высокая степень связывания с белками плазмы [4] указывает на минимальную роль выведения посредством почечной фильтрации. Как следствие, можно предполагать, что элиминирование из плазмы эквивалентно печёночному клиренсу. Клиренс флураланера низок и составляет всего 0,14 л/кг/сутки у собак [4] и 0,23 л/кг/сутки у кошек. Учитывая, что физиологичный кровоток через печень составляет приблизительно 44,5 л/кг/день у собак и 38,6 л/кг/день у кошек [15], и предполагая, что печёночный клиренс флураланера равен 0,14 л/кг/день и 0,23 л/кг/день соответственно, печёночная экстракция флураланера, по оценкам, низка (0,3% у собак [4] и 0,2% у

кошек).

Таблица 2. Средние арифметические фармакокинетических параметров флураланера в плазме крови кошек после однократного местного применения и в/в введения

| Параметры | Местное, 20,0 мг/кг, n = 6 | Местное, 40,0 мг/кг, n = 6 | Местное, 80,0 мг/кг, n = 6 | Внутривенное, 5,0 мг/кг, n = 6 |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (нг/мл) | 757 ±328 | 1850 ± 808 | 2399 ±865 | 4302 ±435 |
| t[a]max (сут.) | 9 (размах 5-10) | 6 (размах 3-14) | 9 (размах 7-21) | н/п |
| AUC(0—t) (сут. × нг/мл) | 22065 ± 7996 | 48161 ±15294 | 89193 ±21413 | 21863 ±2160 |
| AUC0—∞ (сут. × нг/мл) | 22276 ±7996 | 48400± 15177 | 89690 ±21479 | 22141 ±2105 |
| t½ (сут.) | 13±2 | 12±4 | 12±1 | 11 ±1 |
| tпосл (сут.) | 93 ± 14 | 102 ±12 | 110±6 | 68 ± 7 |
| СВУ (сут.) | 24±3 | 23 ±7 | 29 ±5 | 15±1 |
| Cl (л/кг/сут.) | н/п | н/п | н/п | 0,23±0,02 |
| Vz (л/кг) | н/п | н/п | н/п | 3,5 ± 0,5 |
| F (%) | 25 ±9 | 28±9 | 25 ±6 | н/п |

[a] Медиана, другие величины — среднее ± стандартное отклонение, н/п — не применимо

Низкий клиренс может быть обусловлен высокой степенью связывания флураланера с белками плазмы, которая ограничивает концентрацию несвязанной фракции флураланера, доступной для выведения выделительными органами, в крови, и/или низкой собственной способностью печени метаболизировать флураланер [16—18].

Так как элиминированию органами выделительной системы могут подвергаться только несвязанные вещества в кровотоке, то кажущийся объём распределения (относительно высокий) и клиренс (низкий) являются факторами, определяющими терминальное время полувыведения [16—18]. Соответственно, не только средний t½, но и MRT флураланера велики. У обоих видов флураланер определялся в плазме в течение более 12 недель после лечения, что указывает на длительное удержание в организме (рис. 1 и 2).

Терминальный период полувыведения из плазмы крови после местного применения и в/в введения сопоставим; это указывает на то, что концентрация флураланера в плазме на конечном этапе соответствует истинной фазе выведения. MRT после местного применения было существенно большим, чем после в/в введения, что обусловлено длительностью этапа всасывания.

Некомпартментные фармакокинетические параметры, рассчитанные исходя из данных зависимости концентрации флураланера от времени, представлены для собак (табл. 1) и кошек (табл. 2).

## Сравнение фармакокинетического профиля у собак и кошек

Фармакокинетический профиль у собак и кошек характеризуется длительным удержанием флураланера. Это обусловлено высокой степенью связанности с белками плазмы, относительно высоким объёмом распределения и очень низким клиренсом у обоих видов, что обусловливает большую величину терминального периода полувыведения (11 суток у кошек и 15 суток у собак) и MRT (15 суток у кошек и 20 суток у собак) флураланера.

Максимальная концентрация флураланера в плазме у собак и кошек при

сопоставимых дозах близка ($C_{max}$ = 727 нг/мл у собак при дозе 25 мг/кг МТ и 757 нг/мл у кошек при дозе 20 мг/кг МТ).

Несмотря на то, что при сопоставимых дозах препарата для местного применения $C_{max}$ у обоих видов близка, величина системной экспозиции, характеризуемая AUC, у кошек была приблизительно в 2 раза меньше, чем у собак. Профиль концентрации в плазме у собак характеризовался длительным плато между 7 и 63 сутками, в то время как у кошек $t_{max}$ наступало быстрее, после чего наступала более длительная и несколько более крутая фаза терминального выведения, что указывает на более быстрое всасывание и более быстрое выведение флураланера. Это также выражается в более коротком терминальном периоде полувыведения и MRT у кошек после местного нанесения (12—13 и 23—29 суток) у кошек, чем у собак (17—21 и 43—48 суток).

Эти результаты служат дополнительным обоснованием более высокой минимальной рекомендованной дозы флураланера при местном применении у кошек (40 мг/кг МТ), чем у собак (25 мг/кг МТ), обеспечивающей защиту от блох и клещей на протяжении 12 недель.

## Выводы

Фармакокинетические характеристики флураланера позволяют объяснить значительную продолжительность его действия в отношении блох и клещей у собак и кошек после однократного местного применения.

## Декларация соответствия

Данное исследование проведено в Испании после получения разрешения соответствующих регуляторных органов.

## Конфликт интересов

Все авторы, кроме DR, являются сотрудниками MSD Animal Health.

## Вклад авторов

SK, DR, MJA и RKAR являются авторами дизайна и протокола исследования, осуществляли надзор за ходом исследования и проводили интерпретацию результатов. SK составила проект рукописи, и все авторы прочитали и утвердили её итоговую версию.

## Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить всех сотрудников, участвовавших в проведении исследования и подготовке рукописи.

## Информация об авторах

[1] MSD Animal Health Innovation GmbH, Цур-Пропштай, Швабенхейм, 55270, Германия.
[2] ENVIGO CRS S.A., Centro Industrial Santiga, c/Argenters, 6, 08130, Santa Perpetua de Mogoda, Барселона, Испания.

Поступило в редакцию: 30 октября 2015 г.

Принято в печать: 4 мая 2016 г.
Опубликовано онлайн: 31 мая 2016 г.

## Литература: