

Для цитирования: Енгатшев, С.В. Биозэквивалентность лекарственных препаратов ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки и Бравекто® при введении собакам / С.В. Енгатшев, А.А. Комаров, Е.С. Енгатшева, Д.Д. Новиков, Е.Н. Гончарова, В.П. Бритов // Российский ветеринарный журнал. — 2026. — № 1. — С. 22–29. DOI 10.32416/2500-4379-2026-1-22-29
 For citation: Engashev S.V., Komarov A.A., E.S. Engasheva, Novikov D.D., Goncharova E.N., Britov V.P. Bioequivalence of drugs FLUVECTO chewable tablets and Bravecto® when administered to dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2026, No. 1, pp. 22–29. DOI 10.32416/2500-4379-2026-1-22-29

УДК 619:615.33
 DOI 10.32416/2500-4379-2026-1-22-29
 RAR

Биозэквивалентность лекарственных препаратов ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки и Бравекто® при введении собакам

С.В. Енгатшев¹, доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы (admin@vetmag.ru);

А.А. Комаров², доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры ветеринарной медицины (akomarov1965@gmail.com);

Е.С. Енгатшева^{1,3}, доктор биологических наук, профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы (e.engasheva@mail.ru);

Д.Д. Новиков³, кандидат ветеринарных наук, соискатель степени доктора ветеринарных наук (nauka2@vetmag.ru);

Е.Н. Гончарова⁴, кандидат химических наук, заведующий лабораторией изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств (goncharova.e@vetmag.ru);

В.П. Бритов⁵, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой оборудования и робототехники переработки пластмасс (deaf14@rambler.ru).

¹ ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (109472, РФ, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23);

² ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» (125080, РФ, Москва, Волоколамское ш., д. 11);

³ Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии (ВНИИВСГЭ — филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (109428, РФ, Москва, Рязанский пр-т, д.24, корп. 1);

⁴ ООО «МИП «Академия инноваций» (109316, РФ, Москва, ул. Талалихина, д. 33),

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (190013, РФ, Санкт-Петербург, Московский пр-т, д.24-26/49А).

Цель исследования: изучить биозэквивалентность лекарственных препаратов ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки (исследуемый препарат, компания-разработчик ООО «НВЦ Агроветзащита», Россия) и Бравекто® (референтный препарат, разработчик «Intervet International B.V.», Нидерланды) при пероральном применении собакам.

Материалы и методы: по принципу аналогов было сформировано 2 группы животных по 6 собак в каждой. Для опыта использовался параллельный дизайн исследования. Биологический материал (кровь) брали до введения препаратов и через 2, 4, 8, 24, 30 ч; 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 суток после введения препаратов. В процессе исследования контролировали концентрации действующего вещества препаратов в плазме крови собак. Полученные данные использовали для расчета фармакокинетических параметров и оценки биозэквивалентности препаратов.

Результаты: после перорального введения лекарственного препарата собакам флуранер сравнительно быстро всасывается в системный кровоток: флуранер выявлен в плазме уже через 2 ч после введения с концентрациями 650...2000 нг/мл, показатель T_{max} в среднем составил 25 ч для исследуемого препарата, 24 ч для референтного препарата. C_{max} составила 4500 ± 1900 нг/мл для исследуемого препарата и 4200 ± 2000 нг/мл для референтного препарата.

Выводы: на основании полученных результатов, сделан вывод, что 90%-й доверительный интервал соотношения максимальных концентраций флуранера исследуемого и референтного препаратов $C_{max} T/C_{max} R$ находится в пределах [80.2; 123.0]. 90%-й доверительный интервал соотношения площадей под фармакокинетическими кривыми флуранера исследуемого и референтного препаратов $AUC_{0-t} T/AUC_{0-t} R$ находится в пределах [81.8; 122.8]. Препараты ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки и Бравекто® являются биозэквивалентными.

Ключевые слова: ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки, Бравекто®, флуранер, биозэквивалентность, фармакокинетика, собаки

Bioequivalence of drugs Fluvecto chewable tablets and Bravecto® when administered to dogs

S.V. Engashev¹, Grand PhD in Veterinary Science, Academician of the RAS, Professor of the Department of Parasitology and Veterinary and Sanitary Expertise (admin@vetmag.ru);

A.A. Komarov², Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Veterinary Medicine at the (akomarov1965@gmail.com);

E.S. Engasheva^{1,3}, Grand PhD in Biological Sciences, Professor of the Department of Parasitology and Veterinary and Sanitary Expertise (e.engasheva@mail.ru);

D.D. Novikov³, PhD in Veterinary Sciences, applicant (nauka2@vetmag.ru);

E.N. Goncharova⁴, PhD in Chemical Sciences, Head of the Laboratory for the Study of Pharmacokinetics and Metabolism of Medicines (goncharova.e@vetmag.ru);

V.P. Britov⁵, Grand PhD in Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Plastic Processing Equipment and Robotics (deaf14@rambler.ru).

¹ **Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Scriabin (109472, Russia, Moscow, Akademika Skryabin str., 23);**

² **Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH) (125080, Russia, Moscow, Volokolamsk Highway, 11);**

³ **All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene, and Ecology — branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine of the Russian Academy of Sciences (109428, Russia, Moscow, Ryazansky Prospekt, 24, building 1);**

⁴ **MIP Academy of Innovations LLC (109316, Russia, Moscow, Talalikhina str., 33);**

⁵ **Federal state budgetary educational institution of higher education «Saint-Petersburg State Institute of Technology (Technical University)», (190013, Russia, St. Petersburg, Moskovsky Ave., 24-26/49A).**

The purpose of the study: to study the bioequivalence of drugs Fluvecto chewable tablets and Bravecto® when administered orally to dogs.

Materials and methods: according to the principle of analogues, 2 groups of animals with 6 dogs each were formed. A parallel research design was used for the experiment. The selection of biological material (blood) was carried out before the administration of drugs, and after 2, 4, 8, 24, 30 hours, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 days after administration of the drugs. During the study, concentrations of the active substance of the drugs in the blood plasma of dogs were monitored. The data obtained were used to calculate the pharmacokinetic parameters and assess the bioequivalence of drugs.

Results: after oral administration of the drug to dogs, fluralaner is relatively rapidly absorbed into the systemic bloodstream: fluralaner was detected in plasma as early as 2 hours after administration at concentrations of 650-2000 ng/ml, the T_{max} index averaged 25 hours for the studied drug, 24 hours for the reference drug. The C_{max} was $4,500 \pm 1,900$ ng/ml for the studied drug and $4,200 \pm 2,000$ ng/ml for the reference drug.

Conclusions: based on the results obtained, it was concluded that the 90% confidence interval of the ratio of the maximum concentrations of fluralaner of the studied and reference drugs C_{maxT}/C_{maxR} is within [80.2; 123.0]. The 90% confidence interval of the ratio of the areas under the pharmacokinetic curves of fluralaner of the studied and reference drugs AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR} is within [81.8; 122.8]. Fluvecto chewable tablets and Bravecto® are bioequivalent.

Keywords: Fluvecto chewable tablets, Bravecto®, fluralaner, bioequivalence, pharmacokinetics, dogs.

Сокращения: ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ДВ — действующее вещество, НПКО — нижний предел количественного определения, СКО — среднее квадратическое отклонение, ОСКО — относительное среднее квадратическое отклонение, AUC_{0-t} — площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t , AUC_{0-tT} — площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t для исследуемого препарата, $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности, $AUC_{0-\infty R}$ — площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности для референтного препарата; $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ — соотношение значений AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR} — соотношение значений AUC_{0-tT} и AUC_{0-tR} , t_{max} — время достижения C_{max} , C_{maxT}/C_{maxR} — отношение значений C_{maxT} и C_{maxR} , C_{maxT} — максимальная плазменная концентрация действующего вещества после применения исследуемого препарата, C_{maxR} — максимальная плазменная концентрация действующего вещества после применения референтного препарата.

Введение

Защита животных от нападения паразитических членистоногих — важная задача для ветеринарных врачей. Паразитиформные и акариформные клещи, насекомые наносят существенный вред здоровью животных: травмируют кожные покровы, при массовом нападении вызывают интоксикацию, а главное, служат резервуарами и переносчиками возбудителей трансмиссивных инфекций и инвазий [1...3].

Для своевременной профилактики и лечения животных необходим достаточный, своевременно обновляющийся набор инсектоакарицидных средств, при этом надо учитывать, что со временем у членистоногих развивается резистентность к ДВ препаратов [1...5].

Новый отечественный препарат ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки, разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», Россия, (далее — Исследуемый препарат) выпускают в 5 дозировках, содержащих в 1 таблетке в качестве ДВ флураланер — 112,5 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг и 1400 мг, соответственно, а также вспомогательные вещества.

Препарат Бравекто® разработанный «Intervet International B.V.», Нидерланды, (далее — Референтный препарат), выпускают в 5 дозировках, содержащих в 1 таблетке в качестве ДВ флураланер — 112,5 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг и 1400 мг, соответственно, а также вспомогательные вещества.

Флураланер — инсектоакарицид системного действия группы изоксазолина, эффективен против иксодовых клещей (*Ixodes* spp., *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor* spp.) тромбидиформных (*Demodex canis*) и саркоптоидных клещей (*Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*), а также блох (*Stenoccephalides* spp.), паразитирующих на собаках. Проявляет высокую системную активность после прикрепления эктопаразитов к телу животного и начала питания.

Флураланер является сильнодействующим ингибитором нервной системы членистоногих, действуя антагонистически на потенциалнезависимые каналы — переносчики для ионов хлора (ГАМК-рецептор и глутамат-рецептор). При этом в литературе сообщается, что эффективность уничтожения клещей составляет 89,6% через 4 ч, 97,9% через 8 ч и 100% через 12 и 24 ч после применения препарата. Через 8 ч после повторного заражения эффективность составила 96,8%, 83,5% и 45,8% через 4, 8 и 12 недель после лечения, соответственно [5...9].

Цель исследования

Изучить биоэквивалентность лекарственных препаратов ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки и Бравекто® при пероральном применении собакам.

Материалы и методы

Исследования выполнялись согласно Приказу Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. N 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения», а также в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [16].

Исследования проводились на базе: лаборатории изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств ООО МИП «Академия инноваций» (г. Москва); испытательной лаборатории ООО «АВЗ С-П» (Московская область, г. Сергиев Посад); ООО «Международный научно-исследовательский центр охраны здоровья человека, животного и окружающей среды» (г. Москва).

Для исследования биоэквивалентности препаратов по принципу аналогов сформировали 2 группы собак (табл. 1).

1. Сведения об экспериментальных животных Information about experimental animals

Целевой вид	Собаки
Пол	♀, ♂
Порода	Метисы
Возраст	1 год
Масса	22,5...27,2 кг*
Численность животных	1-я группа: n=6 2-я группа: n=6

* Масса каждого животного колебалась в пределах $\pm 10\%$ по отношению к среднему показателю массы в группе.

Животные были клинически здоровы. Собакам давали промышленный сухой корм, согласно установленным нормам для данного вида и возраста. Доступ к воде не ограничен.

Для опыта использовали параллельный дизайн исследования, что соответствовало требованиям нормативных документов [10...15].

Перед введением препаратов собак держали на голодной диете в течение 12 ч. Животным 1-й группы (n=6) задали однократно перорально ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки в дозе 25...56 мг/кг; животным 2-й группы (n=6) — Бравекто® в дозе 25...56 мг/кг однократно, перорально. Биологический материал (кровь) брали до введения препаратов, и через 2, 4, 8, 24, 30 ч, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 суток после введения препаратов.

В процессе исследования контролировали концентрацию ДВ исследуемого и референтного препаратов в плазме крови собак. Полученные данные использовали для расчета фармакокинетических параметров и оценки биоэквивалентности исследуемого и референтного препаратов.

Исходя из литературных данных, с целью определения флураланера был выбран метод ВЭЖХ-МС/МС ввиду его универсальности, селективности и чувствительности. Градуировочную характеристику строили при помощи матричной градуировки.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ПО Microsoft Excel 2013, ПО PKSolver, ПО Statistica.

Результаты и обсуждение

Всего провели 4 аналитических цикла. Градуировочные кривые всех циклов, а также холостые пробы соответствовали критериям приемлемости. По результатам оценки образцов контроля качества все аналитические циклы признаны соответствующими критериям.

Оценка фармакокинетики флуранера. Использовали некомпартментную фармакокинетическую модель.

Индивидуальные и усредненные значения фармакокинетических параметров флуранера у собак после перорального введения исследуемого и референтного препаратов представлены в таблицах 2 и 3; графические изображения усредненных фармакокинетических профилей — на рисунке 1.

После перорального введения лекарственного препарата собакам флуранер сравнительно быстро всасывается в системный кровоток: флуранер выявлен в плазме уже через 2 ч после введения с концентрациями 650...2000 нг/мл, показатель T_{max} в среднем составил 25 ч для исследуемого препарата, 24 ч для референтного препарата. C_{max} составила

4500 ± 1900 нг/мл для исследуемого препарата и 4200 ± 2000 нг/мл для референтного препарата.

Оценка дизайна исследования. В параллельном опыте было задействовано 2 группы по 6 животных в каждой, что отвечало требованиям нормативных документов [13].

Продолжительность каждого периода составила 1848 ч (77 суток). Период полувыведения флуранера колебался от 219 до 462 ч. Таким образом, продолжительность каждого периода составляла не менее 4 периодов полувыведения для ДВ и была достаточной. Значение $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ для флуранера — не менее 89 %.

T_{max} флуранера составил от 8 до 48 ч, при этом выбор моментов времени отбора проб обеспечил получение не менее 3-х точек для фазы первона-

2. Индивидуальные и усредненные значения фармакокинетических параметров флуранера у собак при введении Исследуемого препарата — ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки

Individual and average values of pharmacokinetic parameters of fluralaner in dogs after administration of the studied drug — Fluvecto chewable tablets

Животное (кличка)	C_{max} , нг/мл	AUC_{0-t} , нг/мл*ч	$AUC_{0-\infty}$, нг/мл*ч	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	T_{max} , ч	$t_{1/2}$, ч
Кальций	5824	3659391	3734836	0,980	48	219
Стас	2165	1119993	1179674	0,949	24	475
Найд	6140	2249394	2294699	0,980	24	319
Кудряшка	7219	2123234	2175814	0,976	24	343
Вова	2182	1031864	1153978	0,894	24	461
Игнат	3558	2111280	2296493	0,919	8	462
Среднее	4515	2049193	2139249	0,950	25	380
СКО	1981	869916	864838	0,033	12	94
ОСКО	0,439	0,425	0,404	0,035	0,5	0,25

3. Индивидуальные и усредненные значения фармакокинетических параметров флуранера у собак при введении референтного препарата — Бравекто®

Individual and average values of pharmacokinetic parameters of fluralaner in dogs after administration of the reference drug Bravecto®

Животное (кличка)	C_{max} , нг/мл	AUC_{0-t} , нг/мл*ч	$AUC_{0-\infty}$, нг/мл*ч	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	T_{max} , ч	$t_{1/2}$, ч
Черныш	8381	3736739	3794315	0,985	24	286
Бакстер	4761	2400777	2438319	0,985	24	335
Гром	3917	1862921	1926059	0,967	24	368
Богдан	2994	1352114	1403650	0,963	24	392
Натрий	2855	1393657	1445548	0,964	24	388
Лайма	2472	1312125	1383724	0,948	24	435
Среднее	4230	2009722	2065269	0,969	24	367
СКО	2005	861751	859694	0,013	-	47
ОСКО	0,474	0,429	0,416	0,013	-	0,128

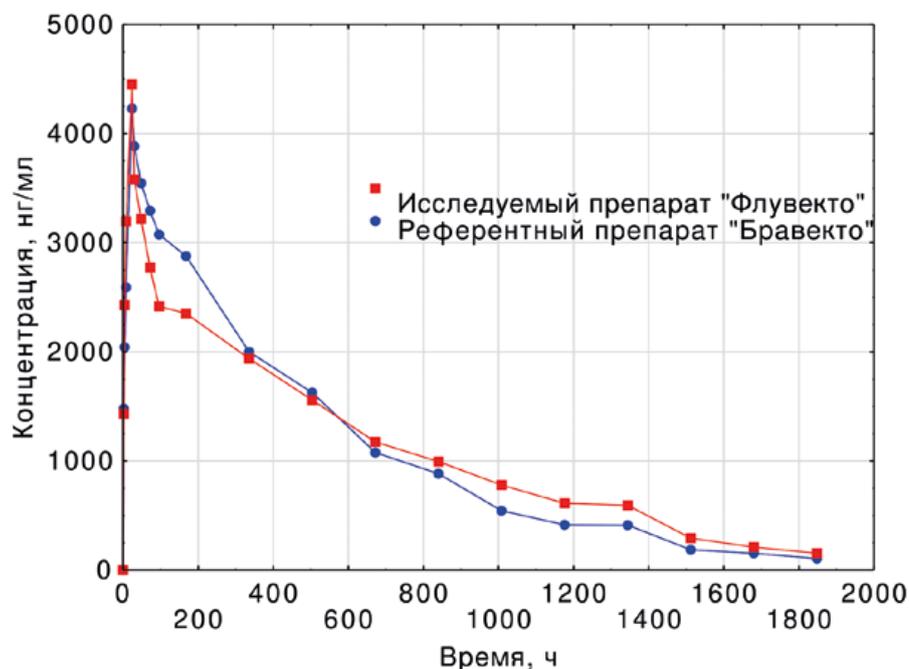


Рис. 1. Фармакокинетические профили флураланера после перорального введения препаратов ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки и Бравекто® по средним значениям (n=12)
Pharmacokinetic profiles of fluralaner after oral administration of Fluvecto chewable tablets and Bravecto® by average values (n=12)

чального возрастания концентрации и не менее 5 точек для фазы ее снижения во всех случаях.

НПКО аналитической методики определения флураланера составлял 25 нг/мл, что соответствует критерию «не более 5% от C_{max} », поскольку C_{max} флураланера — не менее 2165 нг/мл.

С учетом указанного выше, дизайн исследования отвечал требованиям нормативных документов [13].

Оценка биоэквивалентности. Полученные при фармакокинетическом анализе значения C_{max} и AUC_{0-t} были подвергнуты логарифмическому преобразованию с использованием натуральных логарифмов. Затем с использованием критерия Шапиро-Уилка для полученных данных оценили

нормальность распределения значений. Оценка показала, что значения C_{max} и AUC_{0-t} в различных группах характеризуются логнормальным распределением ($p > 0,05$), гистограммы приведены на рис. 2...7.

После проверки нормальности был выполнен анализ однородности дисперсий по критерию Вилкоксона: дисперсии между периодами являются однородными.

Результаты были подвергнуты дисперсионному анализу ANOVA с оценкой влияния периода и последовательности, расчетом среднеквадратической ошибки и расчетом 90%-го доверительного интервала для отношений C_{maxT}/C_{maxR} и AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR} (табл. 4).

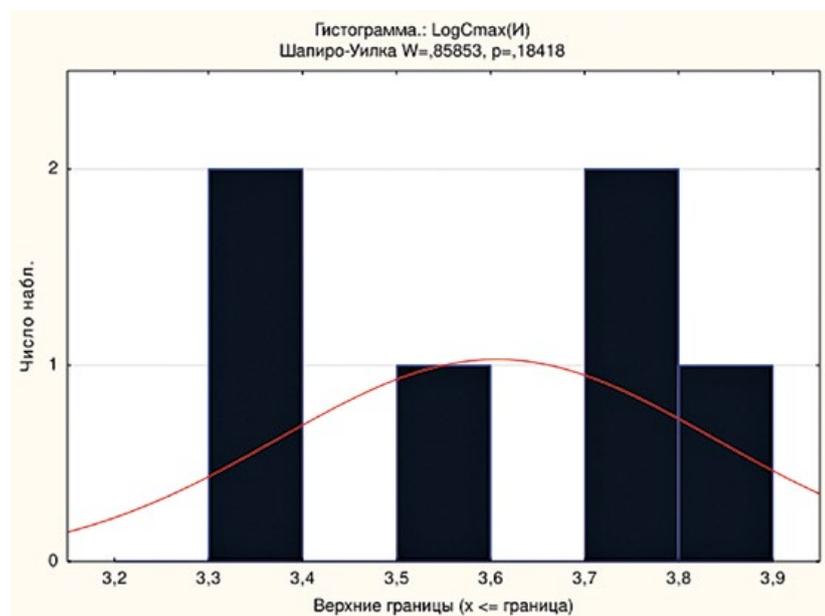


Рис. 2. Распределение логарифмически преобразованных значений C_{max} флураланера в группе собак, получавших препарат ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки

Distribution of logarithmically transformed C_{max} values of fluralaner in a group of dogs treated with Fluvecto chewable tablets

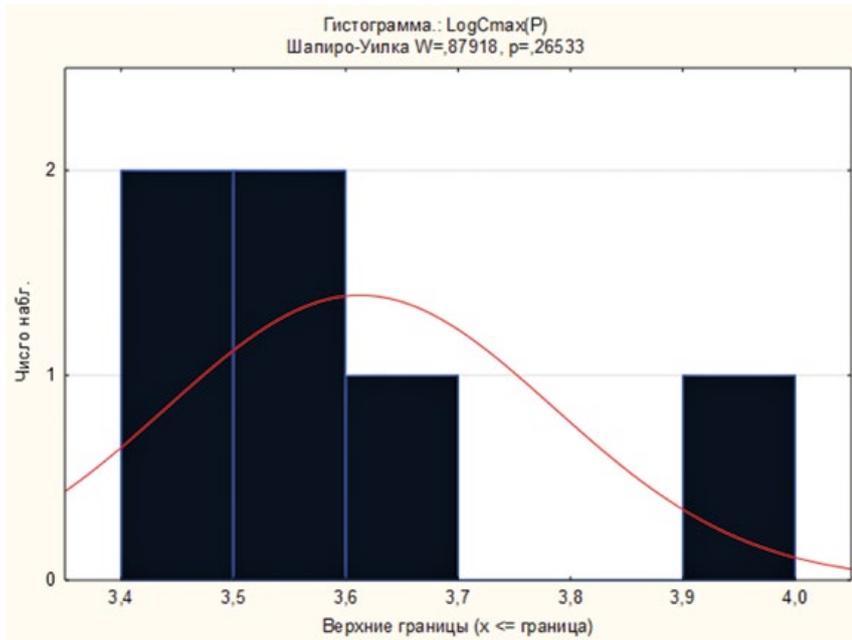


Рис. 3. Распределение логарифмически преобразованных значений C_{max} флуранера в группе собак, получавших препарат Бравекто®
Distribution of logarithmically transformed C_{max} values of fluralaner in a group of dogs treated with Bravecto®

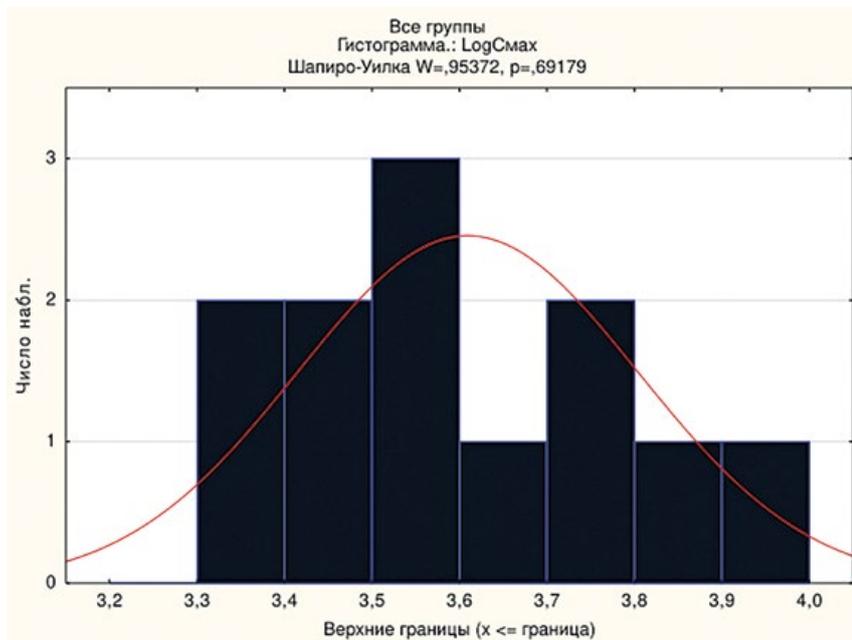


Рис. 4. Распределение логарифмически преобразованных значений C_{max} флуранера
Distribution of logarithmically transformed values of the C_{max} of the fluralaner

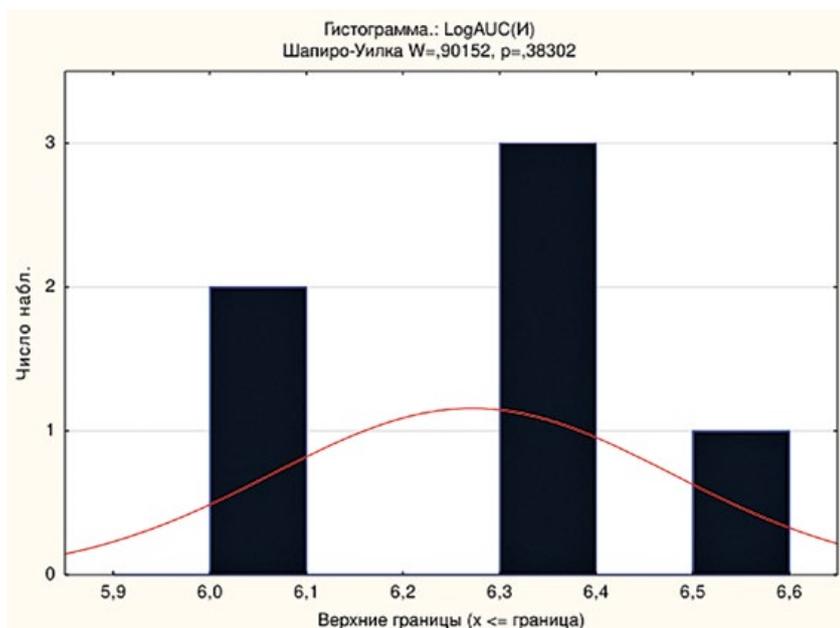


Рис. 5. Распределение логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} флуранера в группе собак, получавших препарат ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки
Distribution of logarithmically transformed AUC_{0-t} values of fluralaner in a group of dogs treated with Fluvecto chewable tablets

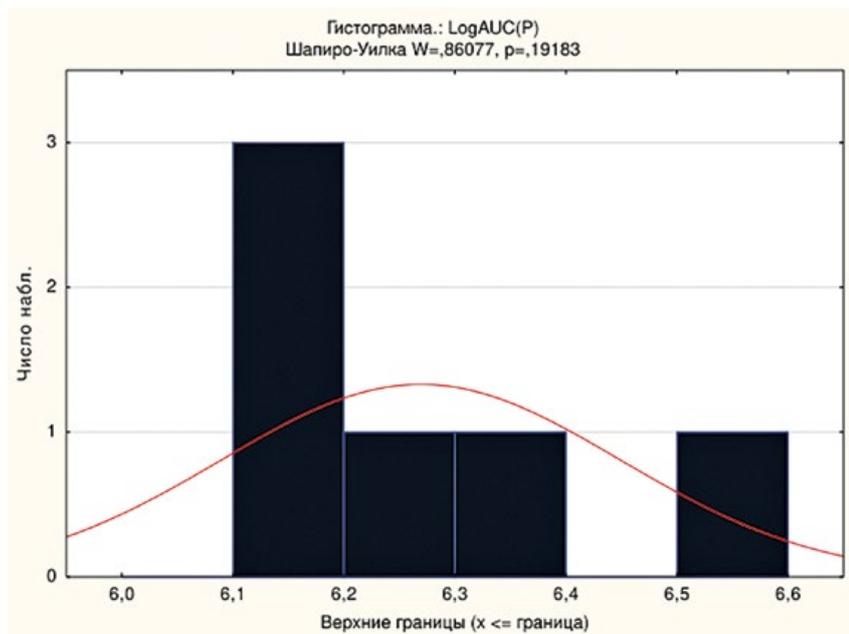


Рис. 6. Распределение логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} флураланера в группе собак, получавших препарат Бравекто®
Distribution of logarithmically transformed AUC_{0-t} values of fluralaner in a group of dogs treated with Bravecto®

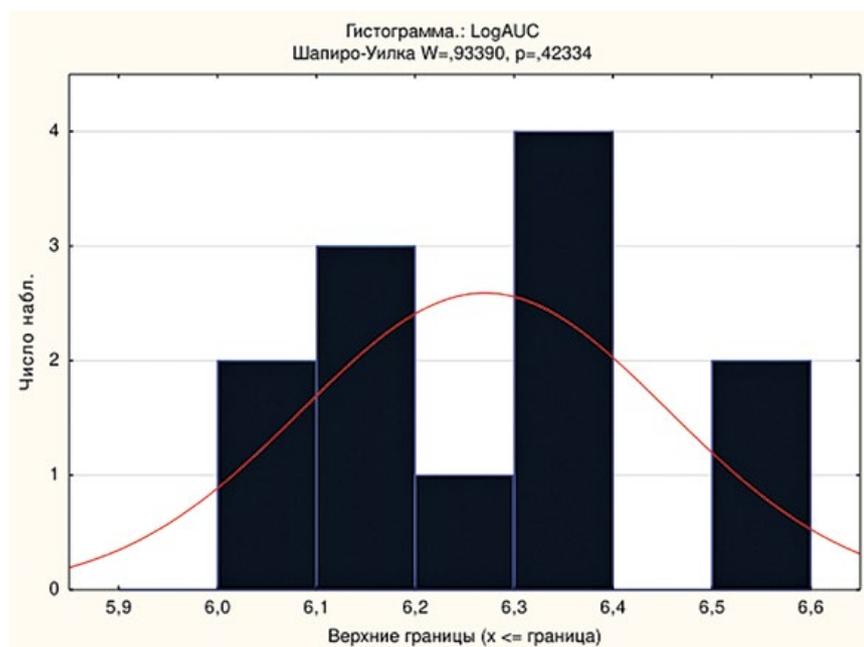


Рис. 7. Распределение логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} флураланера
Distribution of logarithmically transformed AUC_{0-t} values of the fluralaner

4. Результаты дисперсионного анализа C_{max} и AUC_{0-t} флураланера Results of variance analysis of C_{max} and AUC_{0-t} of fluralaner

Статистический показатель	C_{maxT}/C_{maxR}	AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}
Среднеквадратическая ошибка (MSE)	0,0418	0,0375
90%-й доверительный интервал соотношения T/R: • логарифмически преобразованный • арифметический, %	[-0.221; 0.207] [80.2; 123.0]	[-0.200; 0.205] [81.8; 122.8]

Полученные результаты свидетельствуют о том, что 90%-е доверительные интервалы соотношений $C_{\max T}/C_{\max R}$ и $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$ флураналера находятся в пределах диапазона 80...125 %, и, следовательно, исследуемый и референтный препарат являются биоэквивалентными.

Заключение

На основании полученных результатов сделан вывод, что 90%-й доверительный интервал соотношения максимальных концентраций флураналера исследуемого и референтного препаратов $C_{\max T}/C_{\max R}$ находится в пределах [80.2; 123.0]. 90%-й доверительный интервал соотношения площадей под фармакокинетическими кривыми флураналера исследуемого и референтного препаратов $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$ находится в пределах [81.8; 122.8]. Препараты ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки и Бравекто® являются биоэквивалентными.

Конфликт интересов

Разработчиком препарата ФЛУВЕКТО® жевательные таблетки и спонсором данного исследования является Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агробезопасности». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Библиография

1. Арисова, Г.Б. Разработка и первичные испытания нового инсектоакарицидного препарата при арахноэнтомозах собак / Г.Б. Арисова, А.В. Логанов, М.В. Арисов // Российский паразитологический журнал. — 2011. — №3. — С. 86-89.
2. Василевич, Ф.И. Фауно-экологические особенности паразитирования иксодовых клещей Центральной части Восточно-европейской равнины / Ф.И. Василевич, А.М. Никанорова // Российский паразитологический журнал. — 2020. — Т. 14. — № 3. — С. 11-17.
3. Гильдикив, Д.И. Клиническое испытание переносимости и безопасности инсектоакарицидных препаратов литейки Дана® Ультра (капли, ошейник, спрей) при комбинированном применении у собак / Д.И. Гильдикив, О.В. Петрова, В.В. Степанишин // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2021. — №. 2. — С. 49-53.
4. Смыслова, П.Ю. Современный ассортимент и механизмы действия инсектоакарицидов для мелких домашних животных / П.Ю. Смыслова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. — 2013. — №3 (19). — С. 61-67.
5. Wengenmayer, C. The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against Ixodes ricinus ticks on dogs / C. Wengenmayer, H. Williams, E. Zschiesche, A. Moritz, J. Langenstein, R. Roepke, A. Heckerth // Parasit. Vectors. — 2014. — V. 7. — P. 525.
6. Rohdich, N. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs / N. Rohdich, R. K. A. Roepke, E. Zschiesche // Parasit. Vectors. — 2014. — Vol. 7. — pp. 83.
7. Gassel, M. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity/ M. Gassel, C. Wolf, S. Noack, H. Williams, T. Ilg // Insect. Biochem. Mol. Biol. — 2014. — Vol. 45. — pp. 111-124.
8. Walther, F. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs/ F. Walther, M. Allan, R. Roepke, M. Nuernberger // Parasites & Vectors. — 2014. — Vol. 7. — Is. 84. — pp. 1-4.
9. Kilp, S. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration / S. Kilp, D. Ramirez, M. Allan, R. Roepke // Parasites & Vectors. — 2016. — V. 9. — Is. 84. — pp. 1-7.
10. EMEA/V/C/002526/0000 Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP). CVMP assessment report for Bravecto. 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bravecto-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. EMA/CVMP/VICH/463202/2009 VICH topic GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf
12. EMEA. Guideline in bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London (2011). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf
13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 21.01.2022 N 1 «О Правилах регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза» <https://www.alt.ru/tamdoc/22sr0001/?ysclid=lp2ldniqsl799069604>
14. Приказ от 6 марта 2018 г. №101 Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71802576/?ysclid=lp26uxscn977807832>
15. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (в ред. от 28.12.2017) «Об обращении лекарственных средств». https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/?ysclid=lqf1jfvdqw90506968
16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986 <https://rm.coe.int/168007a67b>