

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047983**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

|                                       |               |                               |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 9/08</i> (2006.01)    |
| <b>2024.10.07</b>                     |               | <i>A61K 31/166</i> (2006.01)  |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 47/10</i> (2017.01)   |
| <b>202290367</b>                      |               | <i>A61P 33/02</i> (2006.01)   |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>A61P 33/14</i> (2006.01)   |
| <b>2020.08.12</b>                     |               | <i>A61K 31/4155</i> (2006.01) |
|                                       |               | <i>A61K 31/4985</i> (2006.01) |
|                                       |               | <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) |

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ТИГОЛАНЕР, ДЛЯ БОРЬБЫ С ПАРАЗИТАМИ**

---

|  |                       |
|--|-----------------------|
| (31) 19191727.7                            | (56) WO-A1-2019048381 |
| (32) 2019.08.14                            | US-A1-2008255037      |
| (33) EP                                    |                       |
| (43) 2022.05.27                            |                       |
| (86) PCT/EP2020/072640                     |                       |
| (87) WO 2021/028479 2021.02.18             |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:      |                       |
| <b>ВЕТОКИНОЛ СА (FR)</b>                   |                       |
| (72) Изобретатель:                         |                       |
| <b>Каниканти Венката-Рангарао (IN),</b>    |                       |
| <b>Хеп Ирис, Фельдхюс Элизабет, Зигель</b> |                       |
| <b>Давид, Петри Габриэле (DE)</b>          |                       |
| (74) Представитель:                        |                       |
| <b>Нилова М.И. (RU)</b>                    |                       |

---

(57) Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей тиголанер и, необязательно, эндопаразитицидные агенты, способу ее изготовления и ее применению в качестве лекарственного средства для борьбы с паразитами.

---

**B1**

**047983**

**047983**

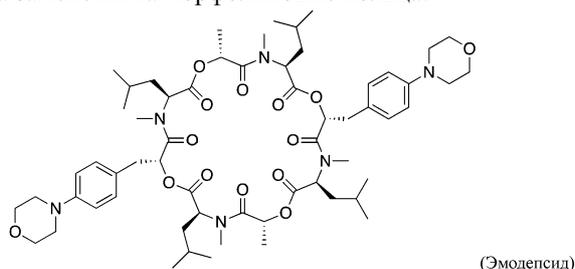
**B1**

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей тиголанер и, необязательно, эндопаразитицидные агенты, способу ее изготовления и ее применению в качестве лекарственного средства для борьбы с паразитами.

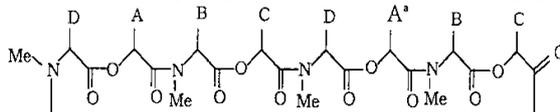
Препараты для борьбы с эктопаразитами у домашних животных, таких как кошки, можно вводить в виде так называемых препаратов для топикального нанесения. Лекарственный препарат для топикального нанесения может быть упакован в отдельные дозы жидкости и обычно применяется путем выливания жидкости на спину домашнего животного, например, между плечами. Оттуда активный агент всасывается в организм домашнего животного и/или распределяется по коже домашнего животного и может действовать соответствующим образом.

WO 2008/080542 A2 раскрывает композицию для борьбы с паразитами у животных, содержащую фипронил, флуметрин, алифатический циклический карбонат и алифатический циклический или ациклический простой полиэфир. WO 2005/105034 A1 относится к композиции вещества, содержащей: а) 0,1-60 мас.% активного пиретроидного соединения; б) 7,5-30,0 мас.% динотефурана и/или аналогов динотефурана; с) 27,5-62,5 мас.% органических растворителей из класса метилпирролидонов, алифатических спиртов и циклических карбонатов, алифатических, циклических или ациклических простых эфиров и их смесей; д) 0-5 мас.% воды; е) 0-0,5 мас.% фенольных антиоксидантов; и г) 0-0,5 мас.% органических кислот.

Эмодепсид (цикло[(R)-лактоил-N-метил-L-лейцил-(R)-3-(п-морфолинофенил)лактоил-N-метил-L-лейцил-(R)-лактоил-N-метил-L-лейцил-(R)-3-(п-морфолинофенил)лактоил-N-метил-L-лейцил] представляет собой антигельминтное лекарственное средство, эффективное против ряда желудочно-кишечных нематод. Его молекулярная структура, изображенная ниже, может быть описана как циклический октадепсипептид, причем депсипептид представляет собой пептид, в котором одна или большее количество его амидных групп заменены соответствующими сложноэфирными группами. В техническом масштабе эмодепсид может быть получен путем дериватизации встречающегося в природе вещества PF1022A, в котором два атома водорода заменены на морфолиновые кольца:



В WO 93/19053 A1 (EP 0 634 408 A1) раскрыто соединение общей формулы

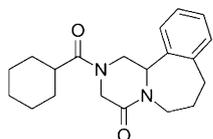


где А представляет собой бензильную группу, которая имеет подходящий(е) заместитель(и), или фенильную группу, которая может иметь подходящий(ие) заместитель(и), А<sup>а</sup> представляет собой бензильную группу, которая может иметь подходящий(ие) заместитель(и), или фенильную группу, которая может иметь подходящий(ие) заместитель(и), каждый из В и D представляет собой низший алкил, С представляет собой водород или низший алкил, и его фармацевтически приемлемая соль.

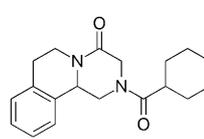
EP 0 662 326 A2 касается применения празиквантела и эспипрантела для усиления эндопаразитицидной активности циклических депсипептидов в эндопаразитицидных композициях.

US 2003/125244 A1 относится к чрескожно вводимым композициям, содержащим циклические депсипептиды, к их получению и к их применению для борьбы с эндопаразитами. В композициях по этой патентной заявке активные соединения могут также присутствовать в смеси с синергистами или другими соединениями, активными против патогенных эндопаразитов. Примерами таких активных соединений являются L-2,3,5,6-тетра-гидро-6-фенилимидазотиазол, карбаматы бензимидазола, такие как фебантел, кроме того, пирантел, празиквантел и ивермектин.

US 2008/255037 A1 относится к композициям для наружного применения, которые содержат эмодепсид и празиквантел или эспипрантел и 1,2-изопропилиденглицерин, к их приготовлению и к их применению для борьбы с эндопаразитами. Празиквантел и эспипрантел имеют следующие структуры:



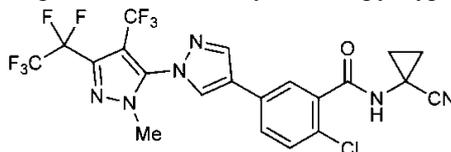
(Празиквантел)



(Эспипрантел)

На рынке доступны антигельминтные препараты для животных под торговой маркой Profender®. Они включают раствор для топикального нанесения Profender® для кошек, который содержит эмодепсид и празиквантел в качестве активных ингредиентов, а также бутилгидроксианизол, изопропилиденглицерин и молочную кислоту в качестве вспомогательных веществ.

Тиголанер (WHO Drug Information, том 31, № 2, 2017 г., стр. 341) представляет собой противопаразитарный агент для ветеринарного применения со следующей структурой:



Тиголанер описан в структуре Ic-2, табл. 3 WO 2014/122083 A1. В качестве примера тиголанер также упоминается в примере 3 (стр. 39) WO 2016/177619 A1. Международными патентными заявками, относящимися к синтезу таких соединений, являются, например: WO 2014/012975 A1, WO 2015/078846 A1, WO 2015/078847 A1, WO 2015/150302 A1, WO 2015/181139 A1 и WO 2016/026789 A1.

Из-за большого разнообразия требований, предъявляемых к современным фармацевтическим препаратам, например, в отношении уровня активности (например, концентрация активного соединения в плазме), продолжительности действия, спектра действия, области применения, токсичности, комбинации активных соединений, комбинации со вспомогательными веществами препарата, и из-за возможного возникновения резистентности, разработка новых фармацевтических препаратов никогда не может считаться завершённой, и существует постоянная большая потребность в новых композициях, которые имеют преимущества, по меньшей мере в некоторых аспектах, по сравнению с известными композициями.

Для того чтобы владелец животного мог применять паразитицидно активные соединения как можно более простым способом, желательнее также предоставить композицию для наружного применения, причем наружное применение в контексте настоящей заявки в целом означает нанесение на кожу или шерсть животных.

Такие композиции должны соответствовать дополнительным критериям, например:  
 эффективность (особенно если активные соединения действуют системно);  
 целевая безопасность животных, безопасность пользователя;  
 хорошо переносится;  
 удобство.

Настоящее изобретение направлено на композицию по пункту 1 и в дополнительном варианте осуществления на композицию по пункту 5, способ по пункту 14, композицию для применения в качестве лекарственного средства по пункту 15 и композицию для применения при лечении и/или профилактики паразитарных инфекций у животных по пункту 16. Предпочтительные варианты осуществления являются объектом зависимых пунктов формулы изобретения. Их можно свободно комбинировать, если в контексте явно не указано иное.

Соответственно, одним вариантом осуществления настоящего изобретения является композиция, содержащая тиголанер и 1,2-изопропилиденглицерин. Указанная композиция предпочтительно может содержать тиголанер в количестве от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас.%; в соответствии с дополнительными предпочтительными вариантами осуществления композиция может содержать тиголанер в количествах от  $\geq 1$  до  $\leq 11$  мас.% или от  $\geq 7$  до  $\leq 11$  мас.% или от  $\geq 1$  до  $\leq 9,5$  мас.% или от  $\geq 7$  до  $\leq 9,5$  мас.%. Указанная композиция необязательно дополнительно содержит празиквантел, предпочтительно в концентрациях от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас.% (предпочтительно от  $\geq 6$  до  $\leq 9$  мас.%). В композициях по данному изобретению, которые содержат тиголанер и солкеталь, но не содержат празиквантел, количество тиголанера составляет предпочтительно  $< 10$  мас.%, более предпочтительно  $< 9,5$  мас.%.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящее изобретение содержит композицию, содержащую празиквантел, эмодепсид и растворяющий компонент, дополнительно содержащий тиголанер. Эти вещества имеют структуры, уже определенные в предыдущем разделе. Композиция в соответствии с этим вариантом осуществления дополняет эндопаразитоцидное действие празиквантела и эмодепсиды эктопаразитоцидным действием тиголанера. В частности, можно бороться с цестодами, трематодами, нематодами, акантоцефалами, блохами и клещами.

Если не указано иное, растворяющий компонент предпочтительно содержит растворители, подходящие для чрескожного применения активных фармацевтических ингредиентов, такие как DMSO, NMP, 2-пирролидон, диметилацетамид (DMAc), глицеринформаль (также называемый глицеролформаль), тетрагликоль, триэтилфосфат, пропиленкарбонат или 1,2-изопропилиденглицерин (также известный как солкеталь).

Путем борьбы с патогенными эндопаразитами, предполагается снизить заболеваемость, смертность и снижение продуктивности (например, при производстве мяса, молока, шерсти, шкур, яиц, меда и т.д.), чтобы сделать содержание животных более экономичным и простым, путем использования указанных

активных соединений. К патогенным эндопаразитам относятся цестоды, трематоды, нематоды и акантоцефалы.

Празиквантел особенно эффективно борется со следующими эндопаразитами:

из отряда Pseudophyllidea, например: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp.

из отряда Cyclophyllidea, например: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp.

из подкласса Monogenea, например: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp.

из подкласса Digenea, например: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catantropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglostrongylus* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp.

Эмодепсид особенно эффективно борется со следующими эндопаразитами:

из отряда Enoplida, например: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp.

из отряда Rhabditia, например: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Troglostrongylus brevior*

из отряда Strongylida, например: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclococercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp.

*Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neostrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostomylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp.

из отряда Oxyurida, например: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp.

из отряда Ascaridia, например: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp.

из отряда Spirurida, например: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp.

из отряда Filariida, например: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp.

из отряда Gigantorhynchida, например: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp.

Вредители, на которые нацелен тиголанер, включают:

из отряда Anoplura, например, Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

из отряда Mallophaga, например, Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp.;

из отряда Diptera, подотряда Brachycera, например, Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus spp., Melophagus spp., Hippobosca spp.;

из отряда Diptera, подотряда Nematocera, например, Culex spp., Aedes spp., Anopheles spp., Culicoides spp., Phlebotomus spp., Simulium spp.;

из отряда Siphonaptera, например, Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.;

из отряда Metastigmata, например, Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

из отряда Mesostigmata, например, Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.;

из отряда Prostigmata, например, Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

из отряда Astigmata, например, Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp.;

Особое внимание следует уделить действию против блох:

(Siphonaptera, например, Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.), клещей (Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.) и упомянутые выше Diptera (Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus spp., Melophagus spp., Hippobosca spp.).

В одном варианте осуществления композиции растворяющий компонент содержит 1,2-изопропилиденглицерин, а содержание воды в композиции составляет не более 5 мас.%, предпочтительно не более 3 мас.%, более предпочтительно не более 2 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,5 мас.%, в частности, не более 1 мас.%.

В другом варианте осуществления композиции растворяющий компонент содержит только 1,2-изопропилиденглицерин. Было определено, что растворимость тиголанера только в солкетале находится в диапазоне около 9,5-9,9 мас.%. Неожиданно было обнаружено, что она может быть увеличена до более чем 10,5 мас.% в солкетале в присутствии празиквантела, в частности, от 7,5 до 8,5 мас.% празиквантела.

В другом варианте осуществления композиция содержит:

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас.% (предпочтительно от  $\geq 6$  до  $\leq 9$  мас.%) празиквантела;

от  $\geq 1$  до  $\leq 10$  мас.% (предпочтительно от  $\geq 1,2$  до  $\leq 3$  мас.%) эмодепсида;

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас.% (предпочтительно от  $\geq 7$  до  $\leq 11$  мас.%) тиголанера;

при этом массовые проценты основаны на общей массе композиции.

Предпочтительно композиция содержит:

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас.% (предпочтительно от  $\geq 6$  до  $\leq 9$  мас.%) празиквантела;

от  $\geq 1$  до  $\leq 10$  мас.% (предпочтительно от  $\geq 1,2$  до  $\leq 3$  мас.%) эмодепсида;

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас.% (предпочтительно от  $\geq 7$  до  $\leq 11$  мас.%) тиголанера;

от  $\geq 0$  до  $\leq 5$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 1$  до  $\leq 3$  мас. %) других компонентов, за исключением растворителей;

при этом массовые проценты основаны на общей массе композиции, а остаток до 100 мас. % составляет 1,2-изопропилиденглицерин в качестве растворяющего компонента.

В другом варианте осуществления композиция дополнительно содержит антиоксидант. Эти антиоксиданты могут, в частности, защищать празиквантел и/или эмодепсид от окисления.

В другом варианте осуществления антиоксидантом является бутилгидроксианизол (ВНА) и/или бутилгидрокситолуол (ВНТ). Предпочтительно представленные композиции содержат ВНТ. В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления представленные композиции содержат ВНА и ВНТ.

В другом варианте осуществления композиция дополнительно содержит кислоту. Эти кислоты предпочтительно представляют собой карбоновые кислоты. Они могут действовать в качестве стабилизатора.

В другом варианте осуществления кислота представляет собой молочную кислоту. В другом варианте осуществления композиция содержит:

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 6$  до  $\leq 9$  мас. %) празиквантела;

от  $\geq 1$  до  $\leq 10$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 1,2$  до  $\leq 3$  мас. %) эмодепсида;

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 7$  до  $\leq 11$  мас. %) тиголанера;

от  $\geq 0,01$  до  $\leq 1$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 0,1$  до  $\leq 0,5$  мас. %) бутилгидроксианизола (ВНА) и/или бутилгидрокситолуола (ВНТ);

от  $\geq 1$  до  $\leq 5$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 1,5$  до  $\leq 2,5$  мас. %) молочной кислоты;

при этом массовые проценты основаны на общей массе композиции.

Предпочтительно композиция содержит:

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 6$  до  $\leq 9$  мас. %) празиквантела;

от  $\geq 1$  до  $\leq 10$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 1,2$  до  $\leq 3$  мас. %) эмодепсида;

от  $\geq 1$  до  $\leq 15$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 7$  до  $\leq 11$  мас. %) тиголанера;

от  $\geq 0,01$  до  $\leq 1$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 0,1$  до  $\leq 0,5$  мас. %) бутилгидроксианизола (ВНА) и/или бутилгидрокситолуола (ВНТ);

от  $\geq 1$  до  $\leq 5$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 1,5$  до  $\leq 2,5$  мас. %) молочной кислоты;

при этом массовые проценты основаны на общей массе композиции, а остаток до 100 мас. % составляет 1,2-изопропилиденглицерин в качестве растворяющего компонента.

Присутствие молочной кислоты несколько снижает растворимость тиголанера в 1,2-изопропилиденглицерине. Поэтому предпочтительно использовать низкие концентрации молочной кислоты в композициях, содержащих тиголанер и 1,2-изопропилиденглицерин, а именно

от  $\geq 1$  до  $\leq 3$  мас. % (предпочтительно от  $\geq 1$  до  $\leq 2,5$  мас. %) молочной кислоты.

Изобретение также относится к способу получения композиции в соответствии с данным изобретением, включающему стадию растворения активного ингредиента или активных ингредиентов, а также необязательных дополнительных ингредиентов в растворяющем компоненте. Согласно одному варианту осуществления этот способ включает стадию растворения празиквантела, эмодепсида и тиголанера в растворяющем компоненте.

Композиции готовят путем смешивания соответствующих количеств компонентов в подходящих емкостях; предпочтительно компоненты смешивают до образования прозрачного раствора.

Согласно одному варианту осуществления в композиции, содержащей эмодепсид и тиголанер, эмодепсид может быть добавлен перед тиголанером для облегчения растворения тиголанера.

Согласно дополнительному варианту осуществления в композиции, содержащей празиквантел, эмодепсид и тиголанер, празиквантел и эмодепсид могут быть добавлены перед тиголанером для облегчения растворения тиголанера.

Чтобы ускорить кинетику растворения, смесь может быть нагрета и/или может быть приложено сдвигающее усилие.

Приготовление представленных композиций может быть проведено в атмосфере инертного газа, предпочтительно сухого инертного газа, например, путем защиты с помощью азота или аргона. "Сухой" инертный газ предпочтительно означает, что газ содержит менее 100 частей на миллион (по объему) воды.

В целом, было обнаружено, что целесообразно дозировать композиции согласно изобретению таким образом, чтобы за одно применение вводилось от около 1 мг до около 100 мг рассматриваемого активного соединения на кг массы тела. Предпочтительными в случае эмодепсида являются от 1 до 20 мг, в особенности от 1 до 10 мг активного соединения на кг массы тела; в случае празиквантела от 5 до 50 мг, в частности от 5 до 20 мг активного соединения на кг массы тела; и в случае тиголанера от 5 до 30 мг, в частности от 10 до 20 мг на кг массы тела.

Еще одним аспектом изобретения является композиция в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства.

Не привязываясь к какой-либо теории, считается, что тиголанер в основном действует системно, т. е. проникает через кожу и попадает в кровоток. Поскольку эмодепсид и празиквантел действуют против эндопаразитов, считается, что они также действуют системно.

Применение может проходить как профилактически, так и терапевтически.

Предпочтительно композиции в соответствии с данным изобретением подходят для топикального нанесения, поливания или распыления, причем нанесение распылением может осуществляться, например, с использованием распылителя с насосом или аэрозольного распылителя (распылителя под давлением). По особым показаниям указанные препараты также можно использовать после разбавления водой в виде капель; в этом случае препарат должен содержать эмульгирующие добавки.

Предпочтительными формами нанесения являются распылитель с насосом, поливание и топикальное нанесение. Топикальное нанесение особенно предпочтительно.

Данное изобретение также охватывает композицию в соответствии с данным изобретением для применения при лечении и/или профилактике паразитарных инфекций у животных.

Животные предпочтительно представляют собой млекопитающих, таких как, например, кошки, собаки или хорьки.

В одном варианте осуществления животные представляют собой кошек.

В другом варианте осуществления паразиты представляют собой эндопаразиты и эктопаразиты.

В другом варианте осуществления паразиты выбраны из группы, состоящей из:

эндопаразитов, выбранных из: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis*, *Echinococcus multilocularis*, *Aelurostrongylus abstrusus*, и *Troglostrongylus* spp.;

эктопаразитов, выбранных из: *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Cteratophyllus* spp., *Pulex* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Voophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., *Otodectes cynotis*, *Notoedres cati*, и их комбинаций.

Тиголанер проявляет долгосрочную эффективность. Таким образом, настоящие композиции можно наносить на животное-хозяина с интервалами в 4 недели или более, предпочтительно 8 недель или более, более предпочтительно 10 недель или более, в частности 12 недель или более.

Примеры.

Настоящее изобретение будет далее описано в нижеследующих примерах, не ограничиваясь ими. Солкеталь представляет собой 1,2-изопропилиденглицерин. Все показанные примеры включают солкеталь, который уже содержит 0,3% ВНА для общей стабильности растворителя.

Примеры готовили путем смешивания ингредиентов с помощью мешалки. В композиции, содержащие празиквантел и тиголанер, празиквантел добавляли первым для облегчения растворения тиголанера. В композициях, содержащих эмодепсид и тиголанер, предпочтительным вариантом является добавление эмодепсида первым для облегчения растворения тиголанера. В композициях, содержащих празиквантел, эмодепсид и тиголанер, предпочтительным вариантом является добавление празиквантела и эмодепсида первыми для облегчения растворения тиголанера. Все примеры представляют собой однородные растворы.

Пример 1.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9,7         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 2.

| Ингредиент   | мас. %      |
|--------------|-------------|
| Тиголанер    | 10,7        |
| Празиквантел | 7,4         |
| Солкеталь    | до<br>100,0 |

Пример 3.

| Ингредиент   | мас. %      |
|--------------|-------------|
| Тиголанер    | 11,0        |
| Празиквантел | 7,4         |
| Эмодепсид    | 1,7         |
| Солкеталь    | до<br>100,0 |

Пример 4.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 8,9         |
| Празиквантел        | 7,4         |
| Эмодепсид           | 1,85        |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| ВНТ                 | 0,1         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 5.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 8,9         |
| Празиквантел        | 7,4         |
| Эмодепсид           | 1,85        |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| ВНТ                 | 0,2         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 6.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 8,9         |
| Празиквантел        | 7,4         |
| Эмодепсид           | 1,85        |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| ВНТ                 | 0,4         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 7.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9           |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 8.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9,5         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 9.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9           |
| ВНТ        | 0,1         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 10.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9,5         |
| ВНТ        | 0,1         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 11.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9           |
| ВНТ        | 0,2         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 12.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9,5         |
| ВНТ        | 0,2         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 13.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9           |
| ВНТ        | 0,4         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 14.

| Ингредиент | мас. %      |
|------------|-------------|
| Тиголанер  | 9,5         |
| ВНТ        | 0,4         |
| Солкеталь  | до<br>100,0 |

Пример 15.

| Ингредиент   | мас. %      |
|--------------|-------------|
| Тиголанер    | 9           |
| Празиквантел | 7,94        |
| Эмодепсид    | 1,984       |
| ВНТ          | 0,4         |
| Солкеталь    | до<br>100,0 |

Пример 16.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 9           |
| Празиквантел        | 7,94        |
| Эмодепсид           | 1,984       |
| ВНТ                 | 0,2         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 17.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 9           |
| Празиквантел        | 7,54        |
| Эмодепсид           | 1,885       |
| ВНТ                 | 0,2         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 18.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 9           |
| Празиквантел        | 7,54        |
| Эмодепсид           | 1,885       |
| ВНТ                 | 0,4         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 19.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 9           |
| Празиквантел        | 7,54        |
| Эмодепсид           | 1,885       |
| ВНТ                 | 0,1         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 20.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 8,909       |
| Празиквантел        | 7,409       |
| Эмодепсид           | 1,864       |
| ВНТ                 | 0,4         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 21.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 9,1         |
| Празиквантел        | 7,94        |
| Эмодепсид           | 1,98        |
| ВНТ                 | 0,4         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 22.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 9,1         |
| Празиквантел        | 7,94        |
| Эмодепсид           | 1,98        |
| ВНТ                 | 0,2         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 23.

| Ингредиент          | мас. %      |
|---------------------|-------------|
| Тиголанер           | 9,1         |
| Празиквантел        | 7,94        |
| Эмодепсид           | 1,98        |
| ВНТ                 | 0,1         |
| Молочная<br>кислота | 2,0         |
| Солкеталь           | до<br>100,0 |

Пример 24.

| Ингредиент       | мас. %      |
|------------------|-------------|
| Тиголанер        | 8,909       |
| Празиквантел     | 7,409       |
| Эмодепсид        | 1,864       |
| ВНТ              | 0,2         |
| Молочная кислота | 2,0         |
| Солкеталь        | до<br>100,0 |

Пример 25.

| Ингредиент       | мас. %      |
|------------------|-------------|
| Тиголанер        | 8,909       |
| Празиквантел     | 7,409       |
| Эмодепсид        | 1,864       |
| ВНТ              | 0,1         |
| Молочная кислота | 2,0         |
| Солкеталь        | до<br>100,0 |

Биологические примеры.

А. Сводка результатов испытаний для тиголанера *in vitro*, раскрытых в WO2014/122083.

Методы испытаний и результаты уже описаны в WO2014/122083. Результаты, раскрытые в нем для тиголанера (пример Ic-2 в WO2014/122083) для паразитов, имеющих значение в области ветеринарии, резюмированы ниже:

*Amblyomma hebraeum*: 100% эффективность при 100 частей на миллион;  
*Voophilus microplus* - Dip test: 100% эффективность при 100 частей на миллион;  
*Voophilus microplus* - инъекционный тест: 100% эффективность при 20 мкг/клетц;  
*Stenocephalides felis* - оральный тест: 100% эффективность при 100 частей на миллион;  
*Stenocephalides felis* - контактный тест: 100% эффективность при 1 мкг/см<sup>2</sup>;  
*Lucilia cuprina*: 100% эффективность при 100 частей на миллион;  
*Musca domestica*: 100% эффективность при 100 частей на миллион;  
*Rhipicephalus sanguineus* - контактный тест: 100% эффективность при 1 мкг/см<sup>2</sup>;  
*Ixodes ricinus* - контактный тест: 100% эффективность при 1 мкг/см<sup>2</sup>;  
*Amblyomma hebraeum* - контактный тест: 100% эффективность при 1 мкг/см<sup>2</sup>.

В. Сводка результатов испытаний для тиголанера на крысах *in-vivo*, раскрытых в WO2014/122083.

Методы испытаний и результаты уже описаны в WO2014/122083. Результаты для тиголанера (пример Ic-2 в WO2014/122083) для паразитов, имеющих значение в области ветеринарии, резюмированы ниже.

*Dermacentor variabilis* - системная активность *in vivo* против нимф американских собачьих клещей на крысах: эффективность >90% против нимф клещей на 2-й день при норме применения 10 мг/кг.

*Stenocephalides felis* - системная активность *in vivo* против блох у крыс: эффективность >95% на 2-й день и >90% на 9-й день при норме применения 10 мг/кг.

С. Исследование эндопаразитов *in vivo*: эффективность препарата для топикального нанесения против патентных инфекций *Toxosara cati* и *Dipylidium caninum* у экспериментально инфицированных кошек.

Перед лечением 16 кошек были экспериментально заражены *T. cati* (личинки яиц) и кошачьим штаммом *D. caninum* (с использованием инфицированных блох *C. felis* -пероральное и местное заражение).

В день - 1 в исследование были включены 14 кошек с явными инфекциями как *T. cati*, так и *D. caninum*. Кошки были разделены на 2 группы по 7 кошек в каждой.

Исследуемый ветеринарный продукт (IVP) для топикального нанесения представлял собой композицию согласно настоящему изобретению, содержащую 10% тиголанера, 7,94% празиквантела и 1,98% эмодепсида (мас.) в растворе на основе солкетала. IVP вводили кошкам в группе IVP (группа 2) в день 0 в дозе 3,2 мг эмодепсида плюс 12,7 мг празиквантела и 16 мг тиголанера/кг МТ (МТ = масса тела), что

соответствует 0,16 мл препарата для топикального нанесения/кг МТ. Кошки в группе 1 служили в качестве негативной контрольной группы. На 10-й день кошек подвергали эвтаназии, а желудочно-кишечные гельминты были обнаружены при вскрытии. Червей идентифицировали и подсчитали. Расчеты эффективности были основаны на количестве червей, извлеченных при вскрытии в группе IVP, по сравнению с негативной контрольной группой. Была использована следующая формула:

$$\text{Эффективность (\%)} = 100 \times (M_c - M_t) / M_c,$$

где  $M_c$  = среднее геометрическое количество червей/сколекс в негативной контрольной группе (группа 1);

$M_t$  = среднее геометрическое количество червей/сколекс в группе IVP (группа 2).

У всех кошек в негативной контрольной группе были обнаружены черви *T. cati*, а у 5 кошек были обнаружены сколексы *D. caninum*. Эффективность 100% была получена в группе IVP как против *T. cati*, так и против *D. caninum*.

Нежелательных явлений (НЯ) не было.

D. Исследование эктопаразитов *in vivo*: эффективность препарата для топикального нанесения против экспериментальных клещей и инвазий блох у кошек.

На SD -4 в исследование были включены двенадцать кошек. На SD -1 кошек экспериментально заражали клещами *Ixodes ricinus*, которых учитывали без удаления на SD 0 (для распределения по группам), удаляли и учитывали на SD 2 (эффективность лечения). На SD 0 шесть кошек лечили с помощью IVP однократным топикальным нанесением в дозе 14 мг тиголанера +3 мг эмодепсида +12 мг празиквантела на кг массы тела. Шесть кошек служили в качестве безлекарственного контроля.

IVP содержала 10% (мас.) тиголанера, 8,58% (мас.) празиквантела и 2,14% (мас.) эмодепсида в растворе на основе солкетала.

Каждые две недели кошек экспериментально заражали клещами и блохами. Эффективность IVP определяли путем сравнения числа клещей и блох в экспериментальной группе и в контрольной группе. Ежедневно наблюдали за общим состоянием.

Таблица 1  
План исследования

| Группа | Кол-во кошек | Лечение и дозировка  | День лечения | Дни заражения и подсчеты   |  |
|--------|--------------|--|--------------|--|--|
|        |              |  |              | Клещи* <i>I. ricinus</i>   | Блохи** <i>C. felis</i>  |
| 1      | 6            | IVP [14 мг тиголанера + 3 мг эмодепсида + 12 мг празиквантела] | 0            | <u>Заражения:</u><br>SD -1, 16, 29, 43, 57, 72, 85<br><u>Подсчет (48 часов):</u> | <u>Заражения:</u><br>SD 1, 15, 42, 56, 71, 78<br><u>Подсчет:</u><br>SD 2, 16, 29, 43, 57, 72, 85 |
| 2      | 6            | н/д  | н/д          | SD 0, 2, 18, 31, 45, 59, 74, 87  | 57, 72, 85   |

\*Каждая кошка была заражена 20 самками и 20 самцами клещей *Ixodes ricinus*.

\*\* Каждая кошка была заражена с помощью 100 *C.felis*.

Таблица 2

| Эффективность против блох и клещей на основе среднего арифметического |        |        |        |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Эффективность против блох   | SD 2   | SD 16  | SD 29  | SD 43  | SD 57  | SD 72  | SD 85  |
|   | 100,00 | 99,09  | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 99,59  |
| Эффективность против клещей   | SD 2   | SD 18  | SD 31  | SD 45  | SD 59  | SD 74  | SD 87  |
|   | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 97,60  | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Эффективность ( $\geq 99\%$ ) против блох можно было заявить во все дни исследования вплоть до SD 85.

Терапевтическая эффективность ( $\geq 90\%$ ) против клещей может быть заявлена при SD 2, а профилактическая эффективность против клещей может быть заявлена вплоть до SD 87.

IVP очень хорошо переносился кошками при однократном местном применении. Нежелательных явлений, связанных с лечением IVP, в ходе этого исследования не было.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций, характеризующаяся тем, что композиция содержит:

- 6-9 мас.% празиквантела,
- 1,2-3 мас.% эмодепсида;
- 7-11 мас.% тиголанера; и
- 1,2-изопропилиденглицерин;

где массовые проценты основаны на общей массе композиции.

- 2. Композиция по п.1, в которой содержание воды в композиции составляет не более 5 мас.%.
- 3. Композиция по п.1 или 2, дополнительно содержащая антиоксидант.
- 4. Композиция по п.3, в которой антиоксидант представляет собой бутилгидроксианизол (BHA)

и/или бутилгидрокситолуол (ВНТ).

5. Композиция по любому из пп.1-4, дополнительно содержащая кислоту.

6. Композиция по п.5, в которой кислота представляет собой молочную кислоту.

7. Способ получения композиции по п.1, включающий стадию растворения празиквантела, эмодепсиды и тиголанера в 1,2-изопропилиденглицерине.

8. Применение композиции по любому из пп.1-6 для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций у животных.

9. Композиция по любому из пп.1-6 для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций у животных.

10. Композиция по п.9, в которой паразиты представляют собой эндопаразитов и эктопаразитов.

11. Композиция по п.9 или 10, в которой паразиты выбраны из группы, состоящей из:

эндопаразитов, выбранных из: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis*, *Echinococcus multilocularis*, *Aelurostrongylus abstrusus*, и *Troglostrongylus* spp.;

эктопаразитов, выбранных из: *Stenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Cteratophyllus* spp., *Pulex* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., *Otodectes cynotis*, *Notoedres cati*,  
и их комбинаций.

