

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992125** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.03.16

(22) Дата подачи заявки
2018.03.16

(51) Int. Cl. *A01N 25/02* (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A01P 7/02 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(54) **СТАБИЛЬНАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) P-201700085

(32) 2017.03.17

(33) SI

(86) PCT/EP2018/056667

(87) WO 2018/167271 2018.09.20

(71) Заявитель:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:

Лесковар Денис, Миклиц Спела,
Коленц Иванка, Цатовиц Ален, Кинцл
Скубе Майя (SI)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к стабильной ветеринарной композиции для местного применения, содержащей а) селамектин, б) диметилсульфоксид (ДМСО) в количестве от 0,5 до 15% мас./об., с) органический растворитель и d) необязательно антиоксидант.

201992125
A1

201992125

A1

СТАБИЛЬНАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к стабильной ветеринарной композиции и к способу ее получения. В частности, изобретение раскрывает стабильную ветеринарную противопаразитарную композицию, содержащую по меньшей мере один макроциклический лактон, и ее применение в качестве композиции для местного применения в лечении, контроле и/или предупреждении эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций у теплокровных животных.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Животные, включая домашних и сельскохозяйственных животных, часто подвержены заражению паразитами. Для улучшения качества ухода за животными существует высокая потребность в эффективном контроле паразитов у животного и в предупреждении любых возможных неблагоприятных воздействий на животное, которое подвергается лечению.

Макроциклические лактоны, такие как, например, авермектины и мильбемицины, и их производные являются продуктами жизнедеятельности почвенных микроорганизмов, принадлежащих к роду *Streptomyces*. Макроциклические лактоны обладают сильным противопаразитарным действием широкого спектра при низких уровнях доз и могут применяться для лечения инфекций, вызванных более чем 300 видами эндопаразитов и эктопаразитов у широкого круга хозяев. Макроциклические лактоны хорошо всасываются при пероральном или парентеральном введении, в то время как препараты для обливания и точечного нанесения отличаются большим разнообразием. Независимо от способа введения макроциклические лактоны распределяются по всему организму и концентрируются, в частности, в жировой ткани.

Некоторыми из коммерчески доступных авермектинов являются ивермектин, абамектин, дорамектин, эприномектин и селамектин и некоторыми из коммерчески доступных мильбемицинов являются мильбемицина оксим и моксидектин.

Селамектин, имеющий химическое наименование 25-циклогексил-4'-О-де(2,6-дидезокси-3-О-метил- α -L-арабино-гексопиранозил)-5-деметокси-25-де(1-метилпропил)-22,23-дигидро-5-(гидроксимино)авермектин A1a (USAN), является полусинтетическим соединением класса авермектинов. Селамектин впервые был раскрыт в публикации PCT заявки WO94/15944 как сильнодействующий 5-оксиминомоносахарид для применения в качестве противопаразитарного средства, в частности, для лечения или профилактики заражения блохами.

Селамектин парализует и/или убивает широкий спектр беспозвоночных паразитов, воздействуя на проводимость их хлоридного канала, что вызывает нарушение нормальной передачи нервных импульсов. Это подавляет электрическую активность нервных клеток у нематод и мышечных клеток у членистоногих, приводя к их параличу и/или смерти. Селамектин воздействует на взрослых особей, яйца и личинки блох. Композиция, доступная на рынке под названиями Revolution® и Stronghold®, предназначена для лечения и предупреждения заражения блохами, для предупреждения дирофиляриоза сердца и для лечения от ушных клещей у кошек и собак. Кроме того, композиция применяется для лечения заражения власоедами (*Felicola subrostratus*), для лечения от взрослых круглых червей (*Toxocara cati*) и для лечения от взрослых анкилостом в кишечнике (*Ancylostoma tubaeforme*) у кошек, а у собак – для лечения заражения власоедами (*Trichodectes canis*), для лечения от зудневой чесотки (вызванной *Sarcoptes scabiei*) и для лечения от взрослых круглых червей в кишечнике (*Toxocara canis*).

Доступная на рынке композиция раскрыта в публикации PCT заявки WO2000/030449 как композиция, содержащая: (a) приблизительно от 0,1 до 50 мас./об.% селамектина; (b) приблизительно от 1 до 50 об.% моно(C1-4 алкилового) простого эфира ди(C2-4 гликоля); (c) необязательный антиоксидант; и (d) необязательный приемлемый для нанесения на кожу летучий растворитель в достаточном объемном количестве. Особенно предпочтительным простым эфиром гликоля является монометилловый эфир дипропиленгликоля (DPGMME). В инструкции по применению доступной на рынке композиции указано, что у некоторых животных в месте обработки может наблюдаться жесткость шерсти, слеживание шерсти, обесцвечивание шерсти или небольшой порошкообразный остаток.

Известно несколько противопаразитарных композиций, содержащих более одного активного вещества разных химических классов. Ветеринарная противопаразитарная композиция, раскрытая в публикации PCT заявки WO2017/017091, содержит три разных активных вещества – фипронил, селамектин и празиквантел – в фармацевтически приемлемом носителе, представленном некоторыми производными гликоля. В патенте США US6991801 описана комбинированная композиция для точечного нанесения, содержащая по меньшей мере один макроциклический лактон и по меньшей мере одно соединение, выбранное из празиквантела, морантела и пирантела, загуститель, жидкий носитель, содержащий растворитель, который может представлять собой DPGMME, и сорастворитель и ингибитор кристаллизации. В публикации PCT заявки WO2015/147655 раскрыт противоглистный препарат, содержащий по меньшей мере один макроциклический лактон и левамизол, где оба активных вещества совместно

солубилизованы в системе растворителей, содержащей диметилсульфоксид (ДМСО) и по меньшей мере один увлажнитель. Концентрация ДМСО составляет приблизительно от 50 до 80 мас. %.

Несколько усилителей проникновения были названы в уровне техники подходящими для местного переноса активного вещества через кожу. Хорошо известно, что не существует универсального усилителя проникновения или носителя, который был бы оптимальным для доставки всех классов лекарственных средств для местного применения через кожу всех видов животных. Выбор оптимального носителя для трансдермальной доставки лекарственного средства требует высокой совместимости физических и химических свойств лекарственного средства, носителя и липидов кожи отдельно взятого животного.

ДМСО, впервые синтезированный в 1866 году, используется в ряде регламентированных продуктов в медицине и ветеринарии. ДМСО является высокополярным апротонным веществом, способствующим местному проникновению лекарственных средств благодаря его способности вытеснять связанную воду из рогового слоя. В литературе описана активность ДМСО как усилителя проникновения и его эффективность как отличного ускорителя, но это действие зависит от концентрации. Увеличение проникновения лекарственных средств было отмечено при использовании концентрации ДМСО, составляющей всего лишь 15 %. Однако, как раскрыто А.С. Williams и др., *Advanced Drug delivery Reviews* 64 (2012) 128-137 и М.Е. Lane, *International Journal of Pharmaceutics* 447 (2013) 12-21, значительное увеличение проникающей способности обычно требует концентраций, превышающих 60 %. При этих относительно высоких концентрациях ДМСО может вызывать эритему и волдыри рогового слоя, а также может денатурировать некоторые белки. Дополнительной проблемой является метаболит диметилсульфид, образующийся из растворителя, который вызывает неприятный запах изо рта. С другой стороны, было показано, что ДМСО обладает бактерицидной, бактериостатической и фунгистатической активностью, антиоксидантными свойствами и обладает нейрозащитным действием от слабого до умеренного.

Следовательно, существует необходимость в создании стабильной ветеринарной противопаразитарной композиции, содержащей противопаразитарное активное вещество и ДМСО, присутствующий в таком количестве, которое обеспечивает желаемое проникновение активного вещества через кожу, и в то же время позволяет использовать преимущества ДМСО (такие как бактерицидная, бактериостатическая и фунгистатическая активность, антиоксидантные свойства и нейрозащитное действие), при этом сводя к

минимуму недостатки ДМСО (такие как эритема и волдыри рогового слоя).

Соответственно, целью настоящего изобретения было создание стабильной ветеринарной композиции для местного применения, которая не вызывает раздражения кожи и не наносит вреда окружающей среде, и которая также может способствовать анальгетической активности, уменьшению отечности и/или противовоспалительной активности. Кроме того, существовала потребность в композиции, которая не вызывала бы жесткости шерсти, слеживания шерсти, обесцвечивания шерсти и порошкообразного остатка в месте нанесения.

Эта цель неожиданно была достигнута посредством ветеринарной композиции для местного применения, содержащей по меньшей мере один макроциклический лактон, ДМСО в количестве от 0,5 до 15 % композиции, органический растворитель и необязательно антиоксидант. Предпочтительный макроциклический лактон представляет собой селамектин. Ветеринарная композиция для местного применения согласно настоящему изобретению применяется в лечении, контроле и/или предупреждении эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций у теплокровных животных.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первый аспект настоящего изобретения относится к стабильной ветеринарной композиции для местного применения, содержащей:

- a) по меньшей мере один макроциклический лактон, предпочтительно селамектин,
- b) диметилсульфоксид (ДМСО) в количестве от 0,5 до 15 мас./об.%,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

Согласно одному из объектов или вариантов осуществления настоящего изобретения макроциклический лактон может быть выбран из авермектинов, мильбемицинов и любых их комбинаций. Авермектин может быть выбран из группы, состоящей из ивермектина, абамектина, дорамектина, цидектина, эмамектина, эприномектина и селамектина, и мильбемицин может представлять собой моксидектин, и возможны любые их комбинации. Предпочтительно в качестве макроциклического лактона используют селамектин.

Согласно другому объекту или варианту осуществления настоящего изобретения макроциклический лактон комбинируют с другим активным веществом, подходящим для ветеринарного применения, таким как активные ингредиенты с паразитицидной активностью, выбранные из эктопаразителицидов, эндопаразителицидов или эндектоцидов. Эктопаразителициды могут быть выбраны из хлорорганических соединений,

фосфорорганических соединений, карбаматов, амидинов, синтетических пиретроидов, бензоилмочевин, аналогов ювенильных гормонов, неоникотиноидов, фенилпиразолов, спинозинов, изоксазолинов. Эндопаразитициды могут быть выбраны из бензимидазолов, имидазотиазолов, тетрагидропиримидинов, изохинолинов, салициланилидов.

Другим объектом или вариантом осуществления настоящего изобретения является стабильная ветеринарная композиция для местного применения, содержащая:

- a) селамектин,
- b) ДМСО в количестве от 0,5 до 15 мас./об.% композиции,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

Предложена стабильная ветеринарная композиция для местного применения, содержащая:

- a) селамектин,
- b) ДМСО в количестве от 0,5 до 15 мас.% композиции,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

В настоящем документе термин «мас.% композиции» может использоваться взаимозаменяемо с термином «мас.% в расчете на общую массу ветеринарной композиции для местного применения». В настоящем документе термин «ДМСО в количестве от ... до ... мас.% композиции» может использоваться взаимозаменяемо с термином «ДМСО в количестве от ... до ... мас.% в расчете на общую массу ветеринарной композиции для местного применения».

Органический растворитель может, в частности, представлять собой органический растворитель, отличный от ДМСО.

Необязательно ветеринарная композиция для местного применения согласно настоящему изобретению, содержащая селамектин, может дополнительно содержать другое активное вещество, подходящее для ветеринарного применения, такое как активные ингредиенты с паразитицидной активностью, выбранные из эктопаразитицидов, эндопаразитицидов или эндектоцидов. Эктопаразитициды могут быть выбраны из хлорорганических соединений, фосфорорганических соединений, карбаматов, амидинов, синтетических пиретроидов, бензоилмочевин, аналогов ювенильных гормонов, неоникотиноидов, фенилпиразолов, спинозинов, изоксазолинов. Эндопаразитициды могут быть выбраны из бензимидазолов, имидазотиазолов, тетрагидропиримидинов, изохинолинов, салициланилидов.

Селамектин может быть получен способами синтеза, описанными в следующих

источниках: US981500, EP677054, WO94015944, US6906184, EP1003764, WO99007721, EP2835376, где селамектин получают из дорамектина. Селамектин может быть использован в кристаллической, аморфной форме или в форме сольватов. Предпочтительной формой является аморфная форма.

Средний размер частиц селамектина, используемого для получения композиции согласно настоящему изобретению, может составлять менее 200 мкм. Размер частиц может быть определен способами лазерной дифракции с использованием таких приборов, как Mastersizer 2000.

Степень чистоты селамектина, используемого в композиции согласно настоящему изобретению, может быть выше 90 %, предпочтительно выше 95 %, более предпочтительно выше 98 %, как определено с помощью ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии). Предпочтительно установленные пределы содержания родственных примесей соответствуют монографии Европейской фармакопеи, посвященной селамектину (в особенности соответствуют версии монографии Европейской фармакопеи, вступившей в силу 17.03.2017).

Количество селамектина, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, может составлять от 0,5 до 30 мас./об.%, предпочтительно от 2 до 20 мас./об.%, более предпочтительно от 4 до 14 мас./об.%, в особенности от 6 до 12 мас./об.%. Согласно одному из вариантов осуществления количество селамектина, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, может составлять 6 мас./об.%. Согласно другому варианту осуществления количество селамектина, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, может составлять 12 мас./об.%.

Согласно одному из объектов или вариантов осуществления настоящего изобретения ДМСО присутствует в композиции в количестве от 0,5 до 15 мас./об.%, предпочтительно в количестве от 2 до 14,5 мас./об.%, более предпочтительно в количестве от 4 до 14 мас./об.%.

Отношение селамектина к ДМСО может составлять от 3 до 1, предпочтительно от 2 до 1 и более предпочтительно от 1,5 до 1.

Согласно одному из объектов или вариантов осуществления настоящего изобретения органический растворитель может быть выбран из группы, состоящей из спиртов, простых эфиров, сложных эфиров, кетонов, таких как ацетон, этилацетата, метанола, этанола, изопропанола, предпочтительно спиртов, таких как изопропиловый спирт, этанол, и более предпочтительно в качестве органического растворителя используют изопропиловый спирт.

Спирты могут представлять собой, в частности, спирты формулы R^a-OH , где R^a может быть выбран из алкилов, в особенности он может быть выбран из C1-C6 алкилов (например, он может быть выбран из C1 алкила, C2 алкила, C3 алкилов, C4 алкилов, C5 алкилов), таких как C1-C6 алкилы с неразветвленной цепью и C3-C6 алкилы с разветвленной цепью. Простые эфиры могут представлять собой, в частности, простые эфиры формулы R^b-O-R^c , где каждый из R^b , R^c может быть независимо выбран из алкилов, в особенности каждый из них может быть независимо выбран из C1-C4 алкилов. Сложные эфиры могут представлять собой, в частности, сложные эфиры формулы $R^d-C(O)-O-R^e$, где каждый из R^d , R^e может быть независимо выбран из алкилов, в особенности каждый из них может быть независимо выбран из C1-C4 алкилов. Кетоны могут представлять собой, в частности, кетоны формулы $R^f-C(O)-R^g$, где каждый из R^f , R^g может быть независимо выбран из алкилов, в особенности каждый из них может быть независимо выбран из C1-C4 алкилов.

Термин «мас./об.» означает «масса/объем». «1 мас./об.%» означает 1 г в 100 мл ветеринарной композиции для местного применения. Масса и объем, в особенности объем ветеринарной композиции для местного применения, могут быть, в частности, определены при температуре 20 °C, в особенности при температуре 20 °C и давлении 101325 Па.

Ветеринарная композиция для местного применения может представлять собой жидкость (в особенности при температуре 20 °C, например, при температуре 20 °C и давлении 101325 Па). Ветеринарная композиция для местного применения может представлять собой раствор или суспензию (в особенности при температуре 20 °C, например, при температуре 20 °C и давлении 101325 Па), предпочтительно раствор (в особенности при температуре 20 °C, например, при температуре 20 °C и давлении 101325 Па).

Количество органического растворителя, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, может составлять от 55 до 99 мас./об.%, предпочтительно от 65 до 95 мас./об.%, более предпочтительно от 70 до 90 мас./об.%.

Согласно одному из объектов или вариантов осуществления настоящего изобретения антиоксидант может быть выбран из группы, состоящей из бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, токоферолов, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, пропилгаллата, тиосульфата натрия или смеси не более чем двух из них, предпочтительно бутилированного гидрокситолуола и бутилированного гидроксанизола, и более предпочтительно в качестве окислителя используют бутилированный гидрокситолуол.

Количество антиоксиданта, присутствующего в композиции согласно настоящему

изобретению, может составлять от 0 до 0,3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 0,25 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,05 до 0,15 мас.%.

Настоящее изобретение также относится к следующим вариантам осуществления препарата:

Вариант осуществления 1 композиции согласно настоящему изобретению представляет собой стабильную ветеринарную композицию для местного применения, содержащую:

- a) от 0,5 до 30 мас./об.% селамектина,
- b) от 0,5 до 15 мас./об.% ДМСО,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

В частности, органический растворитель может представлять собой органический растворитель, отличный от ДМСО. Органический растворитель может быть, в частности, выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, в особенности он может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метанола, этанола и изопропанола.

Вариант осуществления 2 композиции согласно настоящему изобретению представляет собой стабильную ветеринарную композицию для местного применения, содержащую:

- a) от 2 до 20 мас./об.% селамектина,
- b) от 2 до 14,5 мас./об.% ДМСО,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

В частности, органический растворитель может представлять собой органический растворитель, отличный от ДМСО. Органический растворитель может быть, в частности, выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, в особенности он может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метанола, этанола и изопропанола.

Вариант осуществления 3 композиции согласно настоящему изобретению представляет собой стабильную ветеринарную композицию для местного применения, содержащую:

- a) от 4 до 14 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

В частности, органический растворитель может представлять собой органический растворитель, отличный от ДМСО. Органический растворитель может быть, в частности, выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, в особенности он может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метанола, этанола и изопропанола.

Вариант осуществления 4 композиции характеризуется тем, что варианты осуществления композиции 1-3 содержат изопропиловый спирт в качестве органического растворителя.

Вариант осуществления 5 композиции согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что композиция содержит:

- a) 12 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

Вариант осуществления 6 композиции согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что композиция содержит:

- a) 6 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

Вариант осуществления 7 композиции согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что композиция содержит:

- a) от 6 до 12 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

Вариант осуществления 8 композиции согласно настоящему изобретению представляет собой стабильную ветеринарную композицию для местного применения, содержащую:

- a) от 0,5 до 30 мас./об.% селамектина,
- b) ДМСО в количестве от 0,5 до 15 мас.% композиции,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

В частности, органический растворитель может представлять собой органический растворитель, отличный от ДМСО. Органический растворитель может быть, в частности,

выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, в особенности он может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метанола, этанола и изопропанола.

Вариант осуществления 9 композиции согласно настоящему изобретению представляет собой стабильную ветеринарную композицию для местного применения, содержащую:

- a) от 2 до 20 мас./об.% селамектина,
- b) ДМСО в количестве от 2 до 14,5 мас.% композиции,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

В частности, органический растворитель может представлять собой органический растворитель, отличный от ДМСО. Органический растворитель может быть, в частности, выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, в особенности он может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метанола, этанола и изопропанола.

Вариант осуществления 10 композиции согласно настоящему изобретению представляет собой стабильную ветеринарную композицию для местного применения, содержащую:

- a) от 4 до 14 мас./об.% селамектина,
- b) ДМСО в количестве от 4 до 14 мас.% композиции,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

В частности, органический растворитель может представлять собой органический растворитель, отличный от ДМСО. Органический растворитель может быть, в частности, выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, простых эфиров, сложных эфиров, в особенности он может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метанола, этанола и изопропанола.

Вариант осуществления 11 композиции характеризуется тем, что варианты осуществления композиции 8-10 содержат изопропиловый спирт в качестве органического растворителя.

Вариант осуществления 12 композиции согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что композиция содержит:

- a) 12 мас./об.% селамектина,
- b) ДМСО в количестве от 4 до 14 мас.% композиции,
- c) изопропиловый спирт и

d) необязательно антиоксидант.

Вариант осуществления 13 композиции согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что композиция содержит:

- a) 6 мас./об.% селамектина,
- b) ДМСО в количестве от 4 до 14 мас.% композиции,
- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

Вариант осуществления 14 композиции согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что композиция содержит:

- a) от 6 до 12 мас./об.% селамектина,
- b) ДМСО в количестве от 4 до 14 мас.% композиции,
- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать один или более ветеринарно приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из соразтворителей, стабилизаторов, антинуклеирующих агентов, ингибитора кристаллизации, усиливающих растекание агентов, агентов, улучшающих системную абсорбцию, и подобных веществ. Один эксципиент может иметь одну или более функций.

Предпочтительно композиция согласно настоящему изобретению, в особенности композиция для точечного нанесения согласно настоящему изобретению, может представлять собой текучую композицию, в частности, жидкую композицию.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть введена с месячными интервалами, особенно предпочтительным является применение раз в месяц.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть разлита в контейнеры, содержащие разовую дозу. Подходящими контейнерами являются, например, пластиковые пробирки, состоящие из полипропилена, пипетки, состоящие из полипропилена или блистерной пленки (полипропилен/циклический олефиновый сополимер/полипропилен), и покровной фольги (созкструдированный алюминий/полипропилен).

Пробирки или пипетки могут быть запечатаны во вторичную упаковку, такую как прозрачный блистер из ПВХ, запечатанный термосвариванием с алюминиевой фольгой, термосваренные блистерные упаковки из политрифторхлорэтилена ПТФХЭ/ПВХ или алюминиевые саше, чтобы защитить препарат от влаги или испарения. Композиция согласно настоящему изобретению может быть разлита в первичный упаковочный материал и упакована во вторичную упаковку в атмосфере инертного газа. Необязательно

в качестве атмосферы инертного газа в процессе упаковки могут быть использованы азот или аргон, где азот является особенно предпочтительным.

Композиции согласно изобретению могут быть получены общепринятыми способами путем смешивания активных соединений при перемешивании с другими компонентами, и получения раствора. Способ согласно настоящему изобретению включает следующие стадии:

- добавление в смеситель органического растворителя и необязательно антиоксиданта

- (необязательно) добавление другого ветеринарно приемлемого эксципиента(ов) в смесь растворителя при перемешивании до получения прозрачного раствора

- добавление селамектина к смеси при перемешивании до получения прозрачного раствора

- добавление диметилсульфоксида к смеси при перемешивании до получения прозрачного раствора.

Способ предпочтительно проводят в инертной атмосфере, то есть в потоке инертного газа, такого как азот, аргон, гелий, неон, криптон, ксенон, предпочтительно азот или аргон, наиболее предпочтительно азот.

Добавление другого ветеринарно приемлемого эксципиента(ов) может представлять собой, в частности, добавление одного или более ветеринарно приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из соразтворителей, стабилизаторов, антинуклеирующих агентов, ингибитора кристаллизации, усиливающих растекание агентов и агентов, улучшающих системную абсорбцию.

В частности, способ получения композиции согласно настоящему изобретению может включать следующие стадии:

- а) добавление в смеситель органического растворителя и необязательно антиоксиданта;

- б) (необязательно) добавление одного или более других ветеринарно приемлемых эксципиентов в смесь растворителя (полученную по завершении стадии а)) при перемешивании до получения прозрачного раствора, например, указанные один или более других ветеринарно приемлемых эксципиентов могут быть выбраны из группы, состоящей из соразтворителей, стабилизаторов, антинуклеирующих агентов, ингибитора кристаллизации, усиливающих растекание агентов и агентов, улучшающих системную абсорбцию;

- с) добавление селамектина к смеси (полученной по завершении стадии а) или по завершении необязательной стадии б)) при перемешивании до получения прозрачного

раствора; и

d) добавление диметилсульфоксида к смеси (полученной по завершении стадии с)) при перемешивании до получения прозрачного раствора.

Согласно другому объекту или варианту осуществления настоящего изобретения композиция может быть нанесена местно на кожу животного в форме жидкой композиции, предпочтительно в форме композиции для точечного нанесения или для обливания, более предпочтительно в форме композиции для точечного нанесения.

Согласно другому объекту или аспекту настоящего изобретения композицию применяют в лечении, контроле и/или предупреждении эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций у теплокровных животных. В частности, композицию применяют в лечении и предупреждении заражений блохами, для предупреждения дирофиляриоза сердца, для лечения от ушных клещей, для лечения заражения власоедами, для лечения от взрослых круглых червей, для лечения от взрослых анкилостом в кишечнике, для лечения заражения власоедами, для лечения от зудневой чесотки и для лечения от взрослых круглых червей в кишечнике.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения ветеринарная композиция для местного применения согласно настоящему изобретению предназначена для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно еще одному дополнительному аспекту настоящего изобретения ветеринарная композиция для местного применения согласно настоящему изобретению может применяться в качестве лекарственного средства для лечения, контроля и/или предупреждения эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных.

В частности, ветеринарная композиция для местного применения согласно настоящему изобретению может применяться в качестве лекарственного средства для лечения и контроля эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных. Кроме того, ветеринарная композиция для местного применения, как раскрыто в настоящем документе, может применяться в качестве лекарственного средства для предупреждения эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций, предпочтительно у теплокровных животных.

Согласно одному из объектов или вариантов осуществления настоящего изобретения подлежащее лечению теплокровное животное может быть выбрано из группы, состоящей из теплокровных животных, таких как, например, домашние животные (в особенности домашние питомцы) и лабораторные животные, в особенности, например, собаки, кошки, ежи, хорьки, лошади, овцы и грызуны, такие как песчанки, хомяки,

шиншиллы, декоративные крысы и морские свинки, предпочтительно собаки, кошки, хорьки, морские свинки, и более предпочтительно собаки и кошки.

Благодаря композиции согласно настоящему изобретению было решено несколько проблем.

Композиция согласно настоящему изобретению продемонстрировала неожиданно хорошие косметические характеристики. Во время исследования *in vivo* для композиции согласно настоящему изобретению наблюдалась значительно меньшая жесткость и слеживание шерсти в месте нанесения по сравнению с референтным продуктом. Белый остаток в виде маслянистых пятен на месте нанесения наблюдался в значительно меньшей степени по сравнению с референтным продуктом. Эта характеристика может быть объяснена тем фактом, что ДМСО представляет собой проникающее вещество, быстро всасывающееся в кожу и способное переносить активные ингредиенты через мембраны, благодаря чему обеспечивается быстрое всасывание активных ингредиентов.

ДМСО обладает антиоксидантными свойствами и обеспечивает стабилизацию активных ингредиентов, таких как селамектин, для противодействия окислительному расщеплению, таким образом, композиции согласно настоящему изобретению сохраняют свою терапевтическую активность и свои специфические свойства в течение более длительного периода времени. Авторы изобретения показали, что композиция согласно настоящему изобретению неожиданно стабильна при хранении. Испытания на стабильность в условиях ускоренного разложения (40 °C, относительная влажность 60 %) показали, что общее содержание родственных примесей не увеличивалось после нескольких месяцев хранения.

Перечисленные выше преимущества, обеспечиваемые композицией согласно настоящему изобретению, содержащей ДМСО, могут способствовать повышению приемлемости лечения для субъектов (например, животных, в особенности домашних питомцев и сельскохозяйственных животных), получающих лечение композицией согласно настоящему изобретению, и приемлемости лечения для лиц, осуществляющих уход, например, владельцев домашних питомцев, персонала по уходу за животными в лабораториях и приютах для животных. Повышение приемлемости лечения для субъектов, в свою очередь, в значительной степени облегчит трудоемкую работу по лечению субъектов (например, домашних питомцев) композицией согласно настоящему изобретению для контроля паразитов. Приемлемость лечения будет стимулировать лиц, осуществляющих уход, регулярно проводить лечение животных, обеспечивая тем самым долгосрочное предупреждение заражения паразитами.

Биоэквивалентность композиции согласно настоящему изобретению с доступным

на рынке продуктом была продемонстрирована в исследовании *in vivo*.

В частности, авторами настоящего изобретения предложены следующие объекты:

1. Ветеринарная композиция для местного применения, содержащая:

- a) селамектин,
- b) ДМСО в количестве от 0,5 до 15 мас.% композиции,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

2. Ветеринарная композиция для местного применения по п. 1, содержащая:

- a) от 0,5 до 30 мас./об.% селамектина,
- b) от 0,5 до 15 мас./об.% ДМСО,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

3. Ветеринарная композиция для местного применения по п. 2, содержащая:

- a) от 2 до 20 мас./об.% селамектина,
- b) от 2 до 14,5 мас./об.% ДМСО,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

4. Ветеринарная композиция для местного применения по п. 3, содержащая:

- a) от 4 до 14 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
- c) органический растворитель и
- d) необязательно антиоксидант.

5. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-4, характеризующаяся тем, что в качестве органического растворителя используется изопропиловый спирт.

6. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-5, характеризующаяся тем, что она содержит:

- a) 12 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

7. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-6, характеризующаяся тем, что она содержит:

- a) 6 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,

- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

8. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-7, характеризующаяся тем, что она находится в форме, подходящей для точечного нанесения.

9. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-8, характеризующаяся тем, что она представляет собой жидкость.

10. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-9, характеризующаяся тем, что она представляет собой раствор или суспензию.

11. Применение ветеринарной композиции для местного применения по любому из пп. 1-10 для применения в лечении, контроле и/или предупреждении эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций у теплокровных животных.

12. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-10 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-10 для применения в качестве лекарственного средства для лечения, контроля и/или предупреждения эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных.

14. Ветеринарная композиция для местного применения по п. 13 для применения в качестве лекарственного средства для лечения и контроля эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных.

15. Ветеринарная композиция для местного применения по п. 13 для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения эктопаразитных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

Примеры

Пример 1

12 мас./об.% композиции

| Ингредиент | Содержание [мг/мл] |
|-------------------------------|--------------------|
| Изопропиловый спирт | 619,7 |
| Бутилированный гидрокситолуол | 0,8 |

| | |
|-------------------|--------|
| Селамектин | 120 |
| Диметилсульфоксид | 112,56 |
| Общая масса | 853,06 |

Пример 1a

Исследование биоэквивалентности

Препарат был исследован на биоэквивалентность *in vivo* на собаках. Было продемонстрировано, что препарат является биоэквивалентным референтному препарату STRONGHOLD® (селамектин), раствор 12 мас./об.% для точечного нанесения для собак, поскольку отношение геометрических средних, рассчитанных по методу наименьших квадратов, для исследуемого и референтного препаратов, а также соответствующий 90 % доверительный интервал для C_{max} и AUC_{0-t} селамектина были в пределах допустимого диапазона от 80,00 до 125,00 %.

Пример 1b

Данные в отношении стабильности

Композиция в соответствии с примером 1 была стабильной в испытаниях на стабильность в комнатных условиях и условиях ускоренного разложения, что показано в следующей таблице:

| Образец | Условия испытания | Общее содержание примесей (%) |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 12 мас./об.% раствор для точечного | t_0 | меньше или равно 0,30 % |
| | 25 °C/ОВ 60 % - 18 м | меньше или равно 0,30 % |
| | 40 °C/ОВ 75 % - 6 м | меньше или равно 0,30 % |

м - месяцы

ОВ - относительная влажность

Аналитический способ, использованный для определения родственных примесей селамектина, представлял собой способ обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентным элюированием, с использованием колонки C18 с размером частиц сорбента 4 мкм или подходящей альтернативы. Подвижная фаза представляла собой комбинацию воды и

ацетонитрила с УФ-детекцией при 243 нм.

Пример 2

бмас./об.% Композиции

| Ингредиент | Содержание [мг/мл] |
|-------------------------------|--------------------|
| Изопропиловый спирт | 700,32 |
| Бутилированный гидрокситолуол | 0,8 |
| Селамектин | 60 |
| Диметилсульфоксид | 56,28 |
| Общая масса | 817,4 |

Пример 2а

Данные в отношении стабильности

Композиция в соответствии с примером 2 была стабильной в испытаниях на стабильность в комнатных условиях и условиях ускоренного разложения, что показано в следующей таблице:

| Образец | Условия испытания | Общее содержание примесей (%) |
|---------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 6 мас./об.% раствор для точечного нанесения | t_0 | меньше или равно 0,30 % |
| | 25 °C/ОВ 60 % - 12 м | меньше или равно 0,30 % |
| | 40 °C/ОВ 75 % - 6 м | меньше или равно 0,30 % |

м - месяцы

ОВ - относительная влажность

Аналитический способ, использованный для определения родственных примесей селамектина, представлял собой способ обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентным элюированием, с использованием колонки С18 с размером частиц сорбента 4 мкм или подходящей альтернативы. Подвижная фаза представляла собой комбинацию воды и ацетонитрила с УФ-детекцией при 243 нм.

Пример 2b

Исследование биоэквивалентности

Препарат был исследован на биоэквивалентность *in vivo* на кошках. Было продемонстрировано, что препарат является биоэквивалентным референтному препарату STRONGHOLD® (селаментин), раствор 6 мас./об.% для точечного нанесения, поскольку отношение геометрических средних, рассчитанных по методу наименьших квадратов, для исследуемого и референтного препаратов, а также соответствующий 90 % доверительный интервал для C_{\max} и AUC_{0-t} селаментина были в пределах допустимого диапазона от 80,00 до 125,00 %.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения, содержащая:
 - a) селамектин,
 - b) ДМСО (диметилсульфоксид) в количестве от 0,5 до 15 мас.% композиции,
 - c) органический растворитель и
 - d) необязательно антиоксидант.
2. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по п. 1, содержащая:
 - a) от 0,5 до 30 мас./об.% селамектина,
 - b) от 0,5 до 15 мас./об.% ДМСО,
 - c) органический растворитель и
 - d) необязательно антиоксидант.
3. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по п. 2, содержащая:
 - a) от 2 до 20 мас./об.% селамектина,
 - b) от 2 до 14,5 мас./об.% ДМСО,
 - c) органический растворитель и
 - d) необязательно антиоксидант.
4. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по п. 3, содержащая:
 - a) от 4 до 14 мас./об.% селамектина,
 - b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
 - c) органический растворитель и
 - d) необязательно антиоксидант.
5. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-4, характеризующаяся тем, что в качестве органического растворителя в композиции используется изопропиловый спирт.
6. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-5, характеризующаяся тем, что она содержит:
 - a) 12 мас./об.% селамектина,
 - b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
 - c) изопропиловый спирт и
 - d) необязательно антиоксидант.
7. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из

пп. 1-6, характеризующаяся тем, что она содержит:

- a) 6 мас./об.% селамектина,
- b) от 4 до 14 мас./об.% ДМСО,
- c) изопропиловый спирт и
- d) необязательно антиоксидант.

8. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-7, характеризующаяся тем, что она находится в форме, подходящей для точечного нанесения.

9. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-8, характеризующаяся тем, что она представляет собой жидкость.

10. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-9, характеризующаяся тем, что она представляет собой раствор или суспензию.

11. Применение стабильной ветеринарной композиции для местного применения по любому из пп. 1-10 для применения в лечении, контроле и/или предупреждении эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций у теплокровных животных.

12. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-10 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по любому из пп. 1-10 для применения в качестве лекарственного средства для лечения, контроля и/или предупреждения эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных.

14. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по п. 13 для применения в качестве лекарственного средства для лечения и контроля эктопаразитарных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных.

15. Стабильная ветеринарная композиция для местного применения по п. 13 для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения эктопаразитных и эндопаразитарных инфекций, в особенности у теплокровных животных.