

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392633 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.17

(51) Int. Cl. A61P 25/22 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.18

(54) ПРЕПАРАТЫ ТАЗИПИМИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 20215311

(32) 2021.03.19

(33) FI

(86) PCT/FI2022/050176

(87) WO 2022/195173 2022.09.22

(71) Заявитель:
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:

Куйала Йоханна, Лехтисало Йенни,
Салмиа Юкка, Синерво Кай (FI)

(74) Представитель:

Абильманова К.С. (KZ)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции в форме перорально доставляемой жидкой композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, и к ее применению для лечения и профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, таких как собаки. Композиция стабильна в диапазоне pH от около 2,0 до около 5,0 и ее введение может с легкостью производиться владельцами животных.

A1

202392633

202392633

A1

ПРЕПАРАТЫ ТАЗИПИМИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие относится к новой фармацевтической композиции в форме перорально доставляемой жидкой фармацевтической композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, и к ее применению для лечения и профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, таких как собаки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В современном мире многие повседневные ситуации подвергают испытаниям адаптивность наших собак-компаньонов и вызывают у восприимчивых людей ситуативный страх, тревогу и дистресс. Распространенность собачьих тревог не является незначительной. В одном онлайн-исследовании, проведенном среди 4 114 собак, было отмечено, что распространенность комбинированного страха/тревоги составляет 44%, а все поведенческие жалобы, вместе взятые, достигают 85%. Хорошо известно и признано, что ситуационные тревоги и страхи, особенно часто возникающие, снижают качество жизни не только самих собак, но и тех, кто за ними ухаживает. Невозможность лечения этих тревог может привести к нарушению связи между человеком и животным и последующему отказу от собаки с синдромом тревожности, от ухода за ней, сокращению продолжительности ее жизни или, что бывает слишком часто, даже к ее эвтаназии. Кроме того, поскольку было доказано, что острый стресс усиливает память о событии, которое считается угрожающим, легко понять, что тревога имеет прогрессирующий характер, так что каждый негативный опыт приводит к усилению дистресса в последующих случаях, вызывающих тревогу. Симпатическое возбуждение является ранним этапом реакции, вызывающей дистресс. К распространенным ситуациям, вызывающим острую тревогу и страх у собак, относятся такие события, как путешествие, шум, отъезд владельца, посещение ветеринара.

Боязнь внезапных громких звуков относится к числу наиболее распространенных поведенческих проблем, с которыми сталкиваются владельцы собак, и часто неадекватно и/или неэффективно лечится. Поскольку документально подтверждена коморбидность между шумовой тревогой и другими тревожными расстройствами, необходимо уделять особое внимание раннему лечению этого состояния, чтобы повысить и обеспечить благополучие животных.

Доказано, что посещение ветеринарной клиники является стрессом для большинства собак. В последние годы особое внимание уделяется тому, чтобы сделать посещение ветеринарной клиники менее стрессовым как для собак, так и для их опекунов и персонала клиники. Ветеринарам рекомендуется использовать более ориентированные на пациента подходы к работе с животными, и одним из шагов на пути к достижению этой цели может стать применение лекарственных препаратов перед визитом для облегчения ухода за конфликтными особями.

Страх и тревога, связанные с поездками, являются распространенной поведенческой жалобой у собак. По данным одного из опросов, до 44% владельцев собак описывали своих питомцев как имеющих проблемы, связанные с поездками. Учитывая тот факт, что трудности, связанные с поездкой, могут привести и к отсутствию ветеринарной помощи, снижение тревоги, связанной с поездкой, является важной потребностью, которую необходимо удовлетворять.

Тревога разлуки у собак – это проблемное поведение, характеризующееся беспокойством, возникающим исключительно в отсутствие или виртуальном отсутствии владельца. Как правило, поведение, связанное с разлукой, начинается в тот момент, когда владелец готовится к отъезду, в момент отъезда владельца или вскоре после этого. Многие владельцы собак строят свою жизнь таким образом, чтобы оставлять их одних лишь изредка, и поэтому, возможно, были бы более склонны использовать фармацевтические препараты для помощи своим собакам, если бы существовали возможности их кратковременного применения.

Существует общепринятое мнение о поведенческих признаках, характерных для ситуационной тревоги и страха. Ситуационные страхи и тревоги часто представляют собой клиническую картину, включающую ряд неспецифических признаков симпатического возбуждения, как по отдельности, так и в комбинации, таких как: одышка, беспокойство/повышенная активность, дрожь, слюнотечение, вокализация, элиминация, повышенная бдительность, прятки, избегание, попытки побега или агрессия при сдерживании. Поведенческие признаки, описанные при различных ситуациях, вызывающих тревогу и страх у собак, схожи. Признаки, связанные с шумовой тревогой, неспецифичны и могут включать дрожь, замирание, одышку, социальную замкнутость, вышагивание, слюнотечение, мочеиспускание, дефекацию, крушение, прятание/приседание (включая позы опускания тела и поджимания хвоста), а также поведение, связанное с побегом/убеганием. В одном из исследований 44% владельцев собак описали своих питомцев как имеющих проблемы, связанные с поездками, и

демонстрирующих подобные признаки. Наиболее частыми поведенческими признаками были опять же вокализация, беспокойство, одышка, дрожь, стремление привлечь внимание, частое сглатывание, слюнотечение и рвота - классические признаки симпатического возбуждения. Наиболее частыми признаками дистресса, вызванного отъездом владельца, являются вокализация, крушение и уничтожение (деструктивное поведение) в доме, вероятно, потому что они либо беспокоят владельца/соседей, либо видны и по возвращении владельца. Реже встречаются такие признаки, как беспокойство/шагание, одышка, слюнотечение, бездействие, прятки, дрожь и повышенная возбудимость/ориентация на окружающую обстановку, поскольку для их обнаружения необходима видеозапись. При посещении ветеринарной клиники многие собаки испытывают тревогу и/или страх, проявляют избегающее и/или оборонительное поведение, что также делает некоторых из них очень сложными в обращении и создает риск травмирования как самой собаки, так и персонала ветеринарной клиники. Признаки дистресса аналогичны описанным ранее для других ситуаций, вызывающих тревогу. Все вышеперечисленные признаки, хотя и не в равной степени причиняют дистресс владельцу, в равной степени негативно влияют на благополучие пострадавшей собаки. Такие состояния, как дистресс, связанный с разлукой, дистресс, связанный с заключением, и шумовая тревога, можно спутать друг с другом из-за сходства клинических признаков, однако накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что коморбидность, связанная с тревогой, существует и способствует формированию поведенческих моделей патологии.

Нежелательные формы поведения являются значимыми с точки зрения благополучия собаки, поэтому облегчение дистресса пострадавшего животного должно быть приоритетной задачей. В настоящее время не существует лицензированных лекарственных препаратов для собак, которые снимали бы острую ситуационную тревогу, связанную с симпатическим возбуждением. Поскольку поведенческие проблемы являются одним из основных источников плохого самочувствия и преждевременной смертности собак-компаньонов, необходимы дополнительные решения. С точки зрения благополучия животных, а также с поведенческой точки зрения (меньшее прогрессирование до более тяжелой стадии), крайне важно, чтобы лечение было начато как можно раньше, и возможность попробовать временное фармакологическое средство короткого действия могла бы снизить эти проблемы.

Повышение осведомленности о проблемах защиты животных и связанных с ними вопросах вызвало потребность в безопасных и эффективных препаратах для лечения

ситуационных тревог и страхов с быстрым началом действия и простым введением, которое могли бы выполнять владельцы животных. Этот препарат не должен вызывать выраженной атаксии или чрезмерной седации. Возможность использовать безопасный и эффективный препарат в качестве начальной фармакологической помощи для решения этой важной проблемы благополучия животных может мотивировать их владельцев на поиск средств длительного действия для решений этой проблемы и позволит многим собакам научиться меньше беспокоиться.

Тазипимидин (2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол) - новый перорально активный селективный агонист альфа2A-адренорецепторов. Высокая пероральная биодоступность и альфа2A-селективность отличают этот препарат от дексмететомидина, в настоящее время разрешенного и наиболее специфичного агониста альфа2-адренорецепторов. В WO 2014/060638 описано применение оромукозального геля дексмететомидина для снятия неприятия шума у собак, а в WO 2018/109272 - применение дексмететомидина или мететомидина для лечения тревоги разлуки у собак. Тазипимидин и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в WO 2013/150173. Тазипимидин проявляет агонистическую активность в отношении адренергических альфа2-рецепторов, особенно альфа2A-рецепторов, и поэтому может применяться для лечения расстройств, состояний или заболеваний, при которых агонист альфа2A адренорецептора считается полезным, например, для использования в качестве седативного или анальгетического средства, а также для лечения тревоги. Тазипимидин и его соли, в частности сульфатная соль, могут быть получены по способу, описанному, например, в WO 2019/106238.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время установлено, что тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль, в частности в форме пероральной жидкой фармацевтической композиции, является эффективным лекарственным средством для лечения ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, например собак. Пероральная жидкая фармацевтическая композиция, пригодная для лечения ситуационной тревоги и страха, например у собак, включает тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл. Лекарственное вещество тазипимидина сульфат, как таковое, обладает отличной стабильностью, но добавление вспомогательных веществ ухудшает его стабильность. Однако было обнаружено, что настоящая композиция удивительно стабильна в диапазоне pH от около 2,0 до около 5,0. Таким

образом, композиция настоящего изобретения особенно подходит для перорального введения собакам. Композиция обладает быстрым началом действия при снятии ситуационной тревоги и страха у собак. При дозах, указанных в данной заявке, она не вызывает выраженной атаксии или клинической седации. Высокая пероральная биодоступность тазипимидина позволяет точно и легко вводить его в виде перорального раствора, что является удобной лекарственной формой для владельцев домашних животных. Простота применения с возможностью введения дополнительных доз, а также большая продолжительность действия и расширенные показания обеспечивают преимущество перед существующими препаратами и могут охватывать несколько затянувшиеся острые ситуационные тревоги и ситуации, вызывающие страх.

Вышеизложенное, а также другие особенности и преимущества настоящего изобретения будут более понятны из приведенного ниже описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие относится к новой жидкой фармацевтической композиции, предназначенной для перорального применения и включающей

a) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл;

b) буферный агент;

c) консервант; и

d) воду,

при этом pH композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

В одном из вариантов осуществления в качестве активного ингредиента используется тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль, в частности сульфатная соль.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к вышеуказанной композиции, которая представляет собой ветеринарную жидкую фармацевтическую композицию, адаптированную для перорального введения животному-компаньону, в частности собаке. Композиция, в частности, приспособлена для введения владельцами домашних животных. Композиция особенно полезна для

лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак.

В одном из вариантов осуществления ситуационная тревога представляет собой шумовую тревогу, тревогу при посещении ветеринара, тревогу при транспортировке или тревогу при разлуке.

Фактическое количество вводимого тазипимида или его фармацевтически приемлемой соли может зависеть от множества факторов, таких как порода, возраст и вес животного-компаньона, подлежащего лечению. Количество вводимой композиции может быть подобрано таким образом, чтобы обеспечить достаточный эффект снятия ситуационной тревоги и страха, не вызывая при этом выраженной атаксии или клинической седации у лечаемого животного. Соответственно, для лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, например собак, тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль обычно вводят в количестве около 0,01 - 0,06 мг/кг, предпочтительно около 0,015 - 0,05 мг/кг, более предпочтительно около 0,02 - 0,04 мг/кг и обычно около 0,025 - 0,035 мг/кг, например, около 0,03 мг/кг. Количество тазипимида или его фармацевтически приемлемой соли в данном документе указано в виде свободного основания, если не указано иное. Композицию целесообразно вводить за период от примерно 0,5 до примерно 2 часов, более предпочтительно от 1 до примерно 1,5 часов до наступления возможного ситуационного беспокойства или события, вызывающего страх, такого как шум, посещение ветеринара, транспортировка или разлука.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного ингредиента.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к вышеуказанной композиции, которая может включать в дополнение к тазипимидину или его фармацевтически приемлемой соли один или несколько других активных ингредиентов, в частности, полезных для лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак.

Композиция в соответствии с настоящим раскрытием предпочтительно находится в форме водного раствора, предназначенного для перорального введения животным-компаньонам, в частности собакам. Концентрация тазипимида или его фармацевтически приемлемой соли должна быть достаточно высокой, чтобы не требовалось вводить перорально животным-компаньонам, в частности собакам,

непрактично большое количество раствора. Так, концентрация тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли в композиции водного раствора составляет не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл. Например, концентрация тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли обычно находится в диапазоне от примерно 0,04 мг/мл до 3,0 мг/мл, предпочтительно от примерно 0,1 мг/мл до 1,0 мг/мл, более предпочтительно от примерно 0,2 мг/мл до 0,5 мг/мл, например, около 0,3 мг/мл.

Было обнаружено, что стабильность тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли повышается в композиции с более низким значением pH. Однако составы для перорального применения не должны иметь pH ниже примерно 2, чтобы избежать возможных побочных эффектов, таких как диарея, рвота, изъязвление или некроз тканей и боль при введении. pH Композиции находится в диапазоне от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1, например, около 3,0. В этом диапазоне pH тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль стабильны в композиции настоящего изобретения. pH Композиции может быть скорректирован до желаемого диапазона, например, с помощью агента(ов), регулирующего(их) pH. Агент, регулирующий pH, может представлять собой простую кислоту или основание, которые сами по себе не обладают способностью к буферизации pH, например HCl или NaOH. Предпочтительно, чтобы раствор был буферным. Подходящими буферными агентами являются, например, буфер или буферная система на основе: молочная кислота/лактат, лимонная кислота/цитрат, яблочная кислота/малат, малоновая кислота/малонат или фосфорная кислота/фосфат, но не ограничиваются ими. Подходящая концентрация буфера составляет около 0,005 - 3 М, предпочтительно около 0,005 - 1 М, более предпочтительно около 0,01 - 1 М, еще более предпочтительно около 0,03 - 0,2 М, например около 0,1 М. Буферы следует выбирать таким образом, чтобы они не оказывали отрицательного влияния на вкусовые качества композиции для животных-компаньонов, например, собак. Особенно предпочтительным буферным агентом является 0,1 М лимонная кислота/цитратный буфер.

Композиция может также содержать консервант для подавления роста микроорганизмов и/или грибков в растворе. Консервант выбирается из агентов, которые физико-химически стабильны и активны в требуемом диапазоне pH, не оказывают негативного влияния на вкусовые качества композиции и совместимы с ее другими компонентами. Примерами консервантов могут служить, в частности, бензойная кислота

и ее соли, такие как бензоат натрия или бензоат калия, сорбиновая кислота и ее соли, такие как сорбат калия. Консерванты обычно используются в количестве 0,01-1%, предпочтительно 0,02-0,5%, например 0,04-0,2%, на массу композиции. Было установлено, что особенно предпочтительными консервантами являются соли бензойной кислоты, например бензоат натрия. Соли бензойной кислоты, такие как бензоат натрия, предпочтительно используются в количестве около 0,02 - 0,1% на массу композиции.

В состав композиции может также входить один или несколько красителей. Например, окрашенный раствор можно легко отличить от слюны после введения. Если жидкая композиция вытекает из пасти животного, владелец сможет отметить примерную потерю раствора. Владелец также сможет легко отметить случайную дозировку при попадании раствора на кожу животного или при разбрызгивании раствора на стол или пол.

В состав композиции может также входить один или несколько ароматизаторов. Ароматизатор выбирается таким образом, чтобы он улучшал вкусовые качества раствора. Для поддержания композиции в форме раствора ароматизатор должен быть водорастворимым, стабильным и совместимым с другими компонентами композиции. Ароматизаторы обычно используются в количестве около 0,001 - 10%, предпочтительно около 0,002 - 5%, более предпочтительно около 0,002 - 1%, в расчете на массу композиции.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к ветеринарной жидкой фармацевтической композиции, предназначенной для перорального введения животным-компаньонам, в частности собакам, включающей

a) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации по меньшей мере 0,04 мг/мл, предпочтительно по меньшей мере 0,2 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мг/мл;

b) буфер лимонная кислота/цитрат натрия

c) бензоат натрия; и

d) воду;

при этом pH композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к ветеринарной жидкой фармацевтической композиции, предназначенной для перорального введения животным-компаньонам, в частности собакам, включающей

а) около 0,004 - 0,3%, предпочтительно около 0,01 - 0,1%, более предпочтительно
5 около 0,02 - 0,05%, в расчете на массу композиции, тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли;

б) около 0,05 - 4,5%, предпочтительно около 2,0 - 2,7%, более предпочтительно около 2,2 - 2,3%, в расчете на массу композиции, буферного агента;

с) около 0,01 - 1%, предпочтительно около 0,02 - 0,5%, более предпочтительно
10 около 0,04 - 0,2%, в расчете на массу композиции, консерванта; и

д) около 96 - 98%, предпочтительно около 97 - 97,9%, более предпочтительно около 97,5 - 97,8%, в расчете на массу композиции, воды;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более
15 предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к ветеринарной жидкой фармацевтической композиции, предназначенной для перорального введения животным-компаньонам, в частности собакам, включающей

а) около 0,004 - 0,3%, предпочтительно около 0,01 - 0,1%, более предпочтительно
20 около 0,02 - 0,05% в расчете на массу композиции, тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли;

б) около 0,05 - 4,5%, предпочтительно около 2,0 - 2,7%, более предпочтительно 2,2 - 2,3%, в расчете на массу композиции, лимонной кислоты/цитратного буфера;

с) около 0,01 - 1%, предпочтительно около 0,02 - 0,5%, более предпочтительно
25 около 0,04 - 0,2% в расчете на массу композиции, соли бензойной кислоты; и

д) около 96 - 98%, предпочтительно около 97 - 97,9%, более предпочтительно 97,5 - 97,8% в расчете на массу композиции, воды;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более
30 предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления представляет собой водный раствор, т.е. композицию, в которой тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль находится в полностью сольбутилизированной форме.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к композиции, включающей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, для применения в лечении или профилактике ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак.

5 В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к применению композиции, включающей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак.

10 В одном из вариантов исполнения настоящее раскрытие относится к применению композиции, включающей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак.

15 В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

20 В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к лекарственному набору, включающему: а) жидкую фармацевтическую композицию для перорального применения, содержащую тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; б) упаковку для содержания указанной композиции; с) инструкции по введению указанной композиции животному-компаньону, в частности собаке, для лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха. Предпочтительно, чтобы упаковка представляла собой стеклянный флакон и дополнительно содержала аппликатор, например шприц, способный дозировать соответствующий объем композиции.

25 Как правило, жидкую фармацевтическую композицию согласно любому из описанных выше вариантов осуществления изобретения назначают перорально от 1 до 3 раз в день (24 часа), по мере необходимости, с интервалом между приемами не менее 3 часов.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления может быть приготовлена, например, путем растворения

активного ингредиента и вспомогательных веществ в воде при перемешивании с последующим регулированием pH, если это необходимо.

Фармацевтически приемлемые соли тазипимида могут быть получены известными методами. Подходящие соли включают соли кислотного присоединения, образующиеся, например, с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п., и органическими кислотами, такими как уксусная, фумаровая, пропионовая, гликолевая, пировиноградная, щавелевая, нафталин-1,5-дисульфокислота, этан-1,2-дисульфокислота и т.п. Предпочтительной солью является сульфат.

Термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, указанные ниже.

Термин "ситуационная тревога и страх", как он используется в настоящем документе, относится к поведенческому синдрому животных-компаньонов, в частности собак, характеризующемуся признаками дистресса, страха, фобии или агрессии, когда животное подвергается воздействию острых ситуаций, вызывающих тревогу и страх. К таким признакам относятся, в частности, одышка, беспокойство, повышенная активность, стремление привлечь внимание, дрожь, тряска, слюнотечение, частое глотание, рвота, мочеиспускание, дефекация, потливость лап, вокализация, лай, скуление, плач, вышагивание, крушение, уничтожение, повышенная возбудимость, замирание, прятание, приседание, избегание, социальная замкнутость, бездействие, попытки побега, борьба или агрессия при сдерживании.

Термин "ситуационная тревога", как он используется в настоящем документе, включает, в частности, тревогу, связанную с шумом, посещением ветеринара, транспортировкой и разлукой.

Термин "шумовая тревога и страх", как он используется в настоящем документе, относится к поведенческому синдрому животных-компаньонов, в частности собак, характеризующемуся признаками дистресса, страха, фобии или агрессии, когда животное подвергается внезапному воздействию громких звуков, например, выстрелов, грозы, фейерверков или домашних сигнализаций. К таким признакам относятся, в частности, одышка, дрожь, слюнотечение, мочеиспускание, дефекация, крушение, замирание, прятание, приседание, социальная замкнутость и попытки бегства.

Термин "тревога и страх при посещении ветеринара", как он используется в настоящем документе, относится к поведенческому синдрому животных-компаньонов, в частности собак, характеризующемуся признаками дистресса, страха, фобии или

агрессии при посещении животным ветеринара или ветеринарной клиники, а также при осмотре или лечении ветеринаром или персоналом ветеринарной клиники. К таким признакам относятся, в частности, одышка, беспокойство, дрожь, вокализация, замирание, приседание, попытки убежать и борьба.

5 Термин "тревога и страх при транспортировке", как он используется в настоящем документе, относится к поведенческому синдрому животных-компаньонов, в частности собак, характеризующемуся признаками дистресса, страха, фобии или агрессии, когда животное перемещают в транспортное средство или оно едет в транспортном средстве, например, в автомобиле, автобусе, поезде или самолете. К таким признакам относятся, в
10 частности, одышка, беспокойство, стремление привлечь внимание, дрожь, слюнотечение, частое глотание, рвота, потливость лап, вокализация, крушение, замирание, прятание и приседание.

Термин "тревога и страх разлуки", как он используется в настоящем документе, относится к поведенческому синдрому животных-компаньонов, в частности собак,
15 характеризующемуся признаками дистресса, страха, фобии или агрессии, когда животное остается одно или разлучается с человеком или людьми, к которым оно привязано. К таким признакам относятся, в частности, вокализация, лай, вышагивание, крушение, уничтожение дома, одышка, беспокойство, дрожь, слюнотечение, мочеиспускание, дефекация, повышенная возбудимость, прятки, бездействие и попытки
20 убежать.

Термин "животное-компаньон", как он используется в настоящем документе, относится к животным, пригодным для содержания в качестве домашнего питомца человеком, включая собак и кошек. Термин "собака" включает тех собак, которые являются животными-компаньонами, таких как *Canis familiaris*, служебные собаки и т.п.
25 Термин "dog/собака" является синонимом термина "canine/собака". Термин "кошка" включает кошек, которые являются животными-компаньонами, известными как domestic cats (домашние кошки) или house cats (домашние кошки), или *Felis domesticus*. Термин "cat/кошка" является синонимом термина "feline/кошка".

Термин "тазипимидин", как он используется в настоящем документе, относится к
30 2-(5-метоксиизохроман-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазолу в свободной форме и к его фармацевтически приемлемым солям, в частности к сульфатной соли.

Термин "консервант" как он используется в настоящем документе, означает соединение, которое подавляет рост микроорганизмов и/или грибов в растворе, в который оно добавлено.

Термин "буферный агент" или "буфер" или "буферная система", как он используется в настоящем документе, относится к соединению или комбинации соединений, которые при растворении в воде предотвращают изменение pH при добавлении кислоты или основания по сравнению с водой без буферного агента при добавлении одинаковых количеств кислот и оснований.

Термин "жидкая фармацевтическая композиция", как он используется в настоящем документе, относится к фармацевтической композиции, включающей жидкий носитель, такой как вода, в которой активный ингредиент, такой как тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль, по меньшей мере частично, предпочтительно полностью, солюбилизирован. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления изобретения "жидкая фармацевтическая композиция" представляет собой водный раствор.

Термин "облегчение", как он используется в настоящем документе, относится к уменьшению, подавлению, предотвращению, сдерживанию или устранению признаков ситуационного страха и тревоги.

Термин "клиническая седация", как он используется в настоящем документе, означает состояние релаксации, характеризующееся снижением бдительности/настороженности и угнетением функций центральной нервной системы без полной потери сознания. Животные выглядят обездвиженными и спящими (например, собаки лежат на поверхности) и не реагируют на обычные стимулы. Клиническая седация у собак в условиях исследования может быть определена, например, по позе (лежит $\pm$ поднимается с большим трудом или не может подняться, неустойчивая походка), тону челюстей (ослаблен или очень слабый), реакции на шум (нет реакции) и способности выполнять конкретную процедуру, требующую седации и сдерживания.

Более подробно настоящее раскрытие будет пояснено на следующих примерах. Примеры предназначены только для иллюстрации и не ограничивают объем изобретения, определенный в формуле изобретения.

ПРИМЕР 1: Пероральный раствор тазипимида 0,3 мг/мл, имеющий pH 3,0

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимида сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Тринатрия цитрата дигидрат	5,29
Моногидрат лимонной кислоты	17,23
Бензоат натрия	0,50

Бриллиантовый голубой FCF (краситель)	0,01
Тартразин (E102)	0,01
Очищенная вода	добавить 1,0 мл

Композицию примера 1 готовили путем последовательного добавления исходных веществ в воду и растворения при перемешивании.

Следующие растворы, содержащие 0,3 мг тазипимидина в виде свободного основания и имеющие рН 2 - 6,9, готовили по описанной выше методике.

5 ПРИМЕР 2: Раствор с рН 2,0

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимидина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	-
Моногидрат лимонной кислоты	21,01
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование рН	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 3: Раствор с рН 3,1

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимидина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	5,29
Моногидрат лимонной кислоты	17,23
Бензоат натрия	0,50
Color FD&C blue no 1 (краситель)	0,01
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	0,01
Регулирование рН	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 4: Раствор с рН 3,6

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимидина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	8,82

Моногидрат лимонной кислоты	14,71
Бензоат натрия	0,50
Color FD&C blue no 1 (краситель)	0,01
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	0,01
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 5: Раствор с pH 4,1

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	12,06
Моногидрат лимонной кислоты	12,40
Бензоат натрия	0,50
Color FD&C blue no 1 (краситель)	0,01
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	0,01
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 6: Раствор с pH 4,9

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	19,12
Моногидрат лимонной кислоты	7,35
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 7: Раствор с pH 5,9

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	26,03
Моногидрат лимонной кислоты	2,42
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 8: Раствор с pH 6,9

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	29,41
Моногидрат лимонной кислоты	-
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование pH	0,1М HCl в достаточном количестве до pH 7
Очищенная вода	добавить 1 мл

ЭКСПЕРИМЕНТ 1. Исследование стабильности

Для оценки стабильности тазипимицина сульфата в водном растворе при температуре 5°C в диапазоне pH около 2-7 было проведено исследование ASAP (Accelerated Stability Assessment Program / Способ ускоренной оценки стабильности). Растворы примеров 2-8 подвергались стресс-испытанию при температурах 30, 40, 50, 60, 70 и 80°C в течение 1-28 суток. Полученный из растворов основной продукт деградации (*N*-(2-аминоэтил)-5-метокси-3,4-дигидро-1*H*-2-бензопиран-1-карбоксамид) подвергали анализу с помощью ВЭЖХ и рассчитывали срок годности при температуре 5°C с использованием предельного значения деградации продукта, равного 1,0%. Расчет проводился с использованием программы ASAP Prime.

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продуктов представлены в таблицах 1-7.

Таблица 1

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 2 (pH 2,0)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Деградация продукта (%)
5	реф.	0,00
30	14	0,19
40	14	0,60
50	7	1,00
50	14	1,94
60	2	0,87
60	4	1,77
70	2	2,38

70	4	4,60
80	1	2,81
80	2	5,72

Таблица 2

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 3 (рН 3,1)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Деградация продукта (%)
5	реф.	0,047
5	реф.	0,045
30	28	0,047
40	14	0,045
40	28	0,499
50	7	0,843
50	14	1,637
60	3	0,826
60	7	1,765
70	2	1,530
70	7	4,095
80	1	2,396
80	2	9,189

Таблица 3

5 Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 4 (рН 3,6)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Деградация продукта (%)
5	реф.	0,06
5	реф.	0,06
30	28	0,62
40	14	1,05
40	28	2,03
50	7	1,05
50	14	2,35
60	3	1,95
60	7	5,00

70	2	3,02
70	7	10,72
80	1	3,70
80	2	9,69

Таблица 4

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 5 (рН 4,1)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Деградация продукта (%)
5	реф.	0,07
5	реф.	0,07
30	28	0,80
40	14	1,36
40	28	2,60
50	7	1,46
50	14	2,96
60	3	2,82
60	7	6,93
70	2	3,92
70	7	14,71
80	1	5,34
80	2	13,59

Таблица 5

5 Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 6 (рН 4,9)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Деградация продукта (%)
5	реф.	0,00
30	7	0,39
30	14	0,74
40	4	0,73
40	7	1,22
50	2	1,25
50	4	2,39
60	1	2,10

60	2	4,08
70	1	5,98
70	2	11,27

Таблица 6

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 7 (рН 5,9)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Деградация продукта (%)
5	реф.	0,09
30	7	0,96
30	14	1,81
40	4	1,95
40	7	3,28
50	2	3,78
50	4	7,24
60	1	7,26
60	2	14,00
70	1	22,50
70	2	38,62

Таблица 7

5 Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 8 (рН 6,9)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Деградация продукта (%)
5	реф.	0,29
30	7	4,28
30	14	7,93
40	4	9,87
40	7	16,03
50	2	20,06
50	4	31,63
60	1	35,14
60	2	41,89
70	1	49,93
70	2	49,03

Таблица 8

Результаты ASAP. Средний расчетный срок годности и вероятность прохождения 2-летнего срока годности для образцов с pH от 2,0 до 6,9

Измеренный pH раствора	2,0	3,1	3,6	4,1	4,9	5,9	6,9
Средний расчетный срок хранения при температуре 5°C (лет)	>3,00	>3,00	>3,00	2,57	2,25	1,47	0,17
Вероятность прохождения 2-летнего срока хранения при 5°C (%)	100,0	100,0	99,9	87,0	60,6	28,3	0,7

Результаты наглядно показывают, что кислое состояние защищает тазипимидин от деградации. При pH 2,0-3,6 средний срок годности при температуре 5°C составляет более 3 лет, если учесть, что предельное содержание продукта деградации, ограничивающего срок годности, составляет 1,0%.

ЭКСПЕРИМЕНТ 2. Клинические исследования на собаках

Для оценки эффективности и клинической безопасности тазипимидина при лечении ситуационной тревоги и поведения, основанного на страхе, у собак, вызванных такими событиями, как путешествие, шум или уход владельца, были проведены три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования в реальных условиях. Во всех трех исследованиях собаки были рандомизированы для получения тазипимидина в дозе 0,03 мг/кг (n=131) или плацебо (n=133) перорально в домашних условиях от владельца. Оценку проводили с помощью видеозаписи (в случае оставления в одиночестве или поездки в автомобиле) или с помощью специалиста, присутствовавшего при инциденте, вызывающем страх (в случае шумовой тревоги). Оба варианта оценивались по числовой рейтинговой шкале с 1-5 баллами.

Первое исследование было проведено на собаках, принадлежащих клиенту, с историей острой тревоги и страха, связанного с шумом, вызванным фейерверком. В новогоднюю ночь собаки получали тазипимидин 30 мкг/кг или плацебо 1-3 раза по мере необходимости с перерывом между приемами не менее 3 часов. Первичной переменной эффективности была оценка владельцем собаки влияния проводимого лечения на признаки острой тревоги и страха, вызванных фейерверком. Оценка проводилась один раз не менее чем через 2 часа после приема последней дозы препарата или в 1:00 ночи, в зависимости от того, что наступало позже.

Второе исследование проводилось на собаках, принадлежащих клиенту и страдающих тревогой разлуки. Собаки получали тазипимидин 30 мкг/кг или плацебо 1-3 раза в день по мере необходимости 5-7 дней в неделю в течение 5 недель. Первичной переменной эффективности была оценка владельцем собаки влияния исследуемого препарата на острую тревогу, связанную с уходом владельца. Владельцы собак оценивали влияние исследуемого препарата на признаки тревоги разлуки у своей собаки по видеозаписям после возвращения домой. Владельцы также учитывали признаки поведения собаки во время разлуки (например, крушение и уничтожение), которые не были видны на видеозаписи.

Третье исследование проводилось на собаках, принадлежащих клиенту и страдающих тревогой при транспортировке. Собаки получали однократную дозу тазипимидина 30 мкг/кг или плацебо примерно за 1 час до поездки в автомобиле. Первичной переменной эффективности была оценка внешним наблюдателем признаков тревоги и страха по видеозаписям. Владелец оценивал эффект лечения по поведению собаки в течение первых 10 минут поездки на автомобиле.

Статистически значимый эффект лечения в пользу тазипимидина 30 мкг/кг по сравнению с плацебо наблюдался во всех трех исследованиях. Тазипимидин 30 мкг/кг не вызывал выраженной атаксии или клинической седации.

Специалисты в данной области оценят тот факт, что в описанные здесь варианты осуществления изобретения могут вноситься изменения без отхода от изобретательской концепции. Специалисты в данной области также понимают, что настоящее раскрытие не ограничивается конкретными раскрытыми вариантами осуществления, а охватывает модификации вариантов осуществления, которые находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая фармацевтическая композиция, предназначенная для перорального введения, включающая

а) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл;

б) буферный агент;

с) консервант; и

д) воду;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

2. Композиция по пункту 1, в которой активным ингредиентом является тазипимидина сульфат.

3. Композиция по пункту 1 или 2, которая представляет собой ветеринарную жидкую фармацевтическую композицию, предназначенную для перорального введения животным-компаньонам, в частности собакам.

4. Композиция согласно любому из пунктов 1-3, которая содержит около 0,004 - 0,3%, предпочтительно около 0,01 - 0,1%, более предпочтительно около 0,02 - 0,05% тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу композиции.

5. Композиция согласно любому из пунктов 1-4, в которой буферный агент представляет собой буфер лимонная кислота/цитрат натрия.

6. Композиция по любому из пунктов 1-5, в которой консервант представляет собой соль бензойной кислоты.

7. Композиция по пункту 6, в которой консервантом является бензоат натрия.

8. Композиция по любому из пунктов 1-7, включающая

а) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,2 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл;

б) буфер лимонная кислота/цитрат натрия;

с) бензоат натрия; и

д) вода;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

9. Композиция согласно любому из пунктов 1-8, включающая

а) 0,004 - 0,3% тазипимида или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу композиции;

б) 0,05 - 4,5% буферного агента в расчете на массу композиции;

с) 0,01 - 1% консерванта в расчете на массу композиции; и

д) 96 - 98% очищенной воды в расчете на массу композиции;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

10. Композиция по пункту 9, включающая

а) 0,01 - 0,1% тазипимида или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу композиции;

б) 2,0 - 2,7% буфера лимонная кислота/цитрат в расчете на массу композиции;

с) 0,02 - 0,5% соли бензойной кислоты в расчете на массу композиции; и

с) 97 - 97,9% очищенной воды в расчете на массу композиции;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

11. Композиция согласно любому из пунктов 1-10, в которой концентрация буфера составляет около 0,005 - 1 М, предпочтительно около 0,03 - 0,2 М, более предпочтительно около 0,1 М.

12. Применение композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак.

13. Применение по пункту 12, при котором композиция является такой, как упомянуто в любом из пунктов 1-11.

14. Применение по пункту 12 или 13, при котором ситуационная тревога представляет собой тревогу, связанную с шумом, посещением ветеринара, транспортировкой или разлукой.

15. Способ лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

16. Способ по пункту 15, в котором композиция соответствует любому из пунктов 1-11.

17. Способ по пункту 15 или 16, в котором ситуационная тревога представляет собой тревогу, связанную с шумом, посещением ветеринара, транспортировкой или разлукой.

18. Композиция, содержащая тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, для применения в лечении или профилактике ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности собак.

19. Композиция по любому из пунктов 1-11 для применения в лечении или профилактике ситуационной тревоги и страха у животных-компаньонов, в частности у собак.

20. Лекарственный набор, включающий: а) жидкую фармацевтическую композицию для перорального применения, содержащую тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; б) упаковку для содержания указанной композиции; с) инструкции по введению указанной композиции животному-компаньону, в частности собаке, для лечения или профилактики ситуационной тревоги и страха.