



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94705 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 38/15 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

A01P 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСОБИ ПРОТИ ЕНДОПАРАЗИТІВ

1

(21) а200711298  
(22) 27.02.2006  
(24) 10.06.2011  
(86) РСТ/ЕР2006/001759, 27.02.2006  
(31) 10 2005 011 779.1  
(32) 11.03.2005  
(33) DE  
(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.  
(72) КАНИКАНТИ ВЕНКАТА-РАНГАРАО, IN/DE,  
ТРЕУБЕЛЬ МИХАЕЛЬ, DE  
(73) БАЄР ЕНІМАЛ ХЕЛС ГМБХ, DE  
(56) WO 0162268 A1, 30.08.2001  
EP 0267404 A2, 18.05.1988  
EP 0662326 A2, 12.07.1995  
WO 2004089239 A2, 21.10.2004  
WO 2005055973 A2, 23.06.2005

2

(57) 1. Ендопаразитицидний засіб для зовнішнього застосування, який як активні речовини містить:  
- емодепсид, а також  
- празіквантел або еписипрантел  
та як розчинник містить 1,2-ізопропіліденгліцерол, причому вміст води у засобі становить щонайбільше 1 ваг. %.

2. Ендопаразитицидний засіб за пунктом 1, який відрізняється тим, що як активні речовини він містить емодепсид та празіквантел.

3. Ендопаразитицидний засіб за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що застосовуваний розчинник містить щонайменше 60 об. % 1,2-ізопропіліденгліцеролу.

4. Ендопаразитицидний засіб за одним із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що він містить 1,2-ізопропіліденгліцерол як єдиний розчинник.

Даний винахід стосується засобів для зовнішнього застосування, що містять емодепсид та празіквантел або еписипрантел, а також 1,2-ізопропіліденгліцерол, їх одержання та їх застосування для боротьби з ендопаразитами.

Глистогінну активну речовину празіквантел (US P 4 001 411) та структурно споріднену активну речовину еписипрантел (US P 4 661 489) зазвичай застосовують перорально, див., наприклад, DE-A-199 41 024, WO 98/03157, US 2002/0081292 A1 та WO 97/25976. При місцевому застосуванні засобів проти ендопаразитів активна речовина повинна через шкіру потрапляти у систему кровообігу, щоб досягти відповідних ендопаразитів. Оскільки празіквантел та еписипрантел майже не придатні для трансдермального застосування, у випадку цих речовин форми місцевого трансдермального застосування через можливі складності є неприйнятними. Засіб для трансдермального лікування глистових захворювань за допомогою празіквантелу описаний в EP-A-267 404. Однак цей засіб застосовують обмежено лише на котах, оскільки в їх

випадку ефективно трансдермальне застосування, як правило, значно полегшується, ніж, наприклад, у випадку собак.

WO 01/60380 (Phoenix Scientific, Inc.) описує композиції проти паразитів для ін'єкцій або для застосування наливанням, що можуть містити розчинник на основі піролідону, інший розчинник та активну речовину проти паразитів. У великому переліку активних речовин серед інших згадується також празіквантел.

EP-A-1 308 163 (Wyeth) описує засоби проти ендопаразитів у формі гелю, що містять моксидактин, празіквантел, бензиловий спирт, етанол, колоїдний діоксид кремнію, поверхнево-активну речовину та олію.

WO 95/23590 (Bomac Laboratories) описує складний спосіб одержання глистогінних засобів для дермального застосування. Засоби містять носій, емульгатор, олію та розріджувач. Як активні речовини використовують передусім бензімідазоли, однак серед інших компонентів називають також макроциклічні лактони та празіквантел.

(13) C2

(11) 94705

(19) UA

У WO 02/094288 описаний лікарський засіб для тварин, що містить похідну авермектин-оксиму, зокрема селамектин, у комбінації з празіквантелом. В даному випадку також пропонують місцеве застосування, відповідні препаративні форми містять ди-(C<sub>2-4</sub>-гліколь)моно-C<sub>1-4</sub>-алкілокий) етер та, в разі потреби, розчинник, що не подразнює шкіру.

Циклічний депсипептид PF 1022 та його активність у боротьбі з ендopазитами відомі із EP-A 382 173.

Інші циклічні депсипептиди та їх активність у боротьбі з ендopазитами є об'єктом німецьких заявок на патенти EP-A 626 376; EP-A 626 375; EP-A 644 883.

Циклічний депсипептид емодепсид, що проявляє глистогінну активність, відомий із WO 93/19053.

Засоби проти ендopазитів, що містять празіквантел або епсипрантел та циклічні депсипептиди, описані в EP 662 326.

Об'єктом WO 96/38165 є засоби проти ендopазитів, що містять авермектин, івермектин, мілбемицин у комбінації з циклічними депсипептидами, а також, в разі потреби, празіквантелом або епсипрантелом.

Засоби для дермального застосування, що містять депсипептиди, наприклад, емодепсид, описані зокрема в WO 01/62268, а також в нашій заявці WO 05/055973.

Однак розмір та/або тривалість дії відомих засобів, зокрема у випадку певних тварин-хазяїнів, у боротьбі з певними організмами та/або при низьких концентраціях не в усіх сферах застосування є повністю задовільними.

Через різноманітні вимоги до сучасних лікарських засобів, наприклад, щодо розміру дії (концентрації активної речовини у плазмі), тривалості та спектру дії, спектру застосування, токсичності, комбінації активних речовин, комбінації з допоміжними засобами для одержання композицій, та через можливий розвиток резистентності розробка нових лікарських засобів ніколи не буде вважатися завершеною, оскільки постійно існує велика потреба у нових засобах, які б принаймні у деяких аспектах мали переваги у порівнянні з відомими засобами.

Для того щоб полегшити для власника тварин застосування активних речовин проти ендopазитів, бажано одержувати засіб для зовнішнього застосування, причому під зовнішнім застосуванням в рамках даного винаходу розуміють, як правило, нанесення на шкіру або хутро тварин.

Як відомо із літературних джерел, молекули, молекулярна вага яких становить >1000 одиниць, при місцевому застосуванні дуже погано проникають через шкіру.

Особливо погано проникають пептиди або білки з високою молекулярною вагою (Sevc et al., Advanced Drug Delivery Reviews 18 (1996) 349-378; Bauer et al. Pharmazeutische Technologie, 1993, S. 364, Thieme Verlag; Gurny et al. Dermal and Transdermal Drug Delivery, 1993, S. 131, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft). Однак здатність до проникнення у випадку активних речовин

проти ендopазитів є основною передумовою, оскільки вони повинні проявляти високу активність проти ендopазитів, наприклад, у шлунково-кишковому тракті.

Хоча у рівні техніки в деяких публікаціях пропонують використовувати празіквантел або відповідно циклічні депсипептиди для місцевого застосування, фахівцям відомо, що ці активні речовини мало придатні для цього, тому відомі композиції є не повністю задовільними, зокрема, наприклад, у випадку так званих глистів, боротьби з якими вимагає збільшення дозування, таких як власоглав *Trichuris vulpis* та/або стрічковий глист *Taenia canis*.

Нещодавно був одержаний засіб проти ендopазитів, який при зовнішньому застосуванні проявляє дуже високу активність у боротьбі з широким спектром ендopазитів та одночасно характеризується вигідною стабільністю.

Об'єктом даного винаходу є:

засіб, який як активні речовини містить:

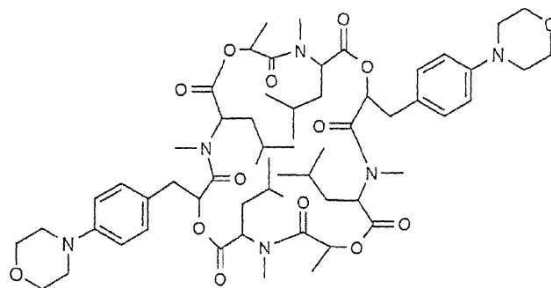
- емодепсид, а також

- празіквантел або епсипрантел

та як розчинник містить 1,2-ізопропілденгліцерол, причому вміст води у засобі становить щонайбільше 1 ваг. %.

Об'єктом винаходу є також спосіб одержання таких засобів, згідно з яким активні речовини змішують з розчинниками та, в разі потреби, іншими допоміжними речовинами.

INN емодепсид означає сполуку, що має таку систематичну назву: цикло[(R)-лактоїл-N-метил-1-лейцил-(R)-3-(п-морфолінофеніл)лактоїл-N-метил-1-лейцил-(R)-лактоїл-N-метил-1-лейцил-(R)-3-(п-морфолінофеніл)лактоїл-N-метил-1-лейцил. Емодепсид описаний в WO 93/19053 та характеризується такою формулою:



Празіквантел та епсипрантел є давно відомими активними речовинами, які використовують у боротьбі з ендopазитами (див., наприклад, US 4 661 489 у випадку епсипрантелу та US 4 001 411 у випадку празіквантелу). Продукти, що містять празіквантел, наявні у продажу, наприклад, під назвою Droncit®. В рамках даного винаходу перевагу надають застосуванню празіквантелу.

Згідно з винаходом можуть бути використані як чисті стереоізомери, так і суміші стереоізомерів. Якщо з хімічної точки зору це є можливим, то можуть бути використані і фармацевтично прийнятні солі. Крім того у засобах можуть бути використані також проліки на основі активних речовин, причо-

му самі активні речовини після застосування проліків вивільнюються з них.

Засоби згідно з винаходом при вигідній токсичності теплокровних тварин є придатними для боротьби з патогенними ендopазитами, які зустрічаються у людей, а також при утримуванні тварин та у скотарстві у сільськогосподарських, племінних, зоологічних, лабораторних, піддослідних та домашніх тварин. При цьому вони є придатними для боротьби з усіма або деякими стадіями розвитку шкідників, а також зі стійкими видами або з видами з нормальною чутливістю. Завдяки боротьбі з патогенними ендopазитами вдається знизити рівень захворюваності, смертних випадків та погіршення продуктивності (наприклад, у виробництві м'яса, молока, вовни, шкіри, яєць, меду і т.д.), так що завдяки застосуванню активних речовин утримування тварин стає більш економічним та простим. До патогенних ендopазитів належать цестоди, трематоди, нематоди, акантоцефали.

Празіквантелом або еспипрантелом можуть бути оброблені передусім такі ендopазити:

З ряду Pseudophyllidea, наприклад, Diphylobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diplogonoporus spp..

З ряду Cyclophyllidea, наприклад, Mesocostoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya 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., Diplopilidium spp..

З підкласу Monogenea, наприклад, Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

З підкласу Digenea, наприклад, Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrotrichobilharzia 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., Fiscoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

За допомогою емодепсиду можна боротися зокрема з такими ендopазитами:

З ряду Euplozia, наприклад, Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

З ряду Rhabditiidae, наприклад, Micronema spp., Strongyloides spp..

З ряду Strongylidae, наприклад, Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyaloccephalus 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., Neostongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongylus spp., Parelaphostongylus 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., Hyostongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp..

З ряду Oxyuridae, наприклад, Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp..

З ряду Ascaridia, наприклад, Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

З ряду Spiruridae, наприклад, Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

З ряду Filariidae, наприклад, Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

З ряду Gigantorhynchida, наприклад, Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenoorchis spp..

При застосуванні придатних комбінацій активних речовин можна покривати весь спектр зазначених вище ендopазитів. Особливо переважним застосування засобів згідно з винаходом у боротьбі з Toxocara cati, Toxascaris leonina, Ancylostoma tubaeforme, Dipylidium caninum, Taenia taeniaefonnis та Echinococcus multilocularis.

До сільськогосподарських та племінних тварин належать ссавці, такі як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, віслюки, кролики, лані, північні олені, хутрові тварини, такі як, наприклад, норка, шиншила, єнот, птахи, такі як, наприклад, півні, кури, гуси, качки, страуси.

До лабораторних та піддослідних тварин належать миші, пацюки, морські свинки, хом'яки, собаки та коти.

До домашніх тварин належать собаки та коти.

Застосування може бути як профілактичним, так і терапевтичним.

Абсолютно переважним є застосування на комах.

Засобами згідно з винаходом є переважно текучі композиції, наприклад, суспензії, емульсії або зокрема розчини. Згідно з винаходом як розчинник використовують 1,2-ізопропіліденгліцерол, який може бути застосований як єдиний розчинник або у суміші з іншими розчинниками. В таких сумішах розчинників вміст 1,2-ізопропіліденгліцеролу становить переважно щонайменше 60 об.%. Особливу перевагу надають застосуванню 1,2-ізопропіліденгліцеролу як єдиного розчинника.

Несподівано з'ясували, що такі засоби згідно з винаходом, що містять розчинник 1,2-ізопропіліденгліцерол, переважно у концентрації щонайменше 60 об.%, при зовнішньому застосуванні проявляють особливо високу активність у боротьбі з нематодами та цестодами, при цьому немає необхідності використовувати так звані промотори проникнення, які зазвичай радять використовувати згідно з рівнем техніки.

Іншими розчинниками у зазначених вище сумішах розчинників є фармацевтично прийнятні органічні розчинники із відповідним показником розчинності, такі як, наприклад, N-метил-2-піролідон (NMP).

З метою мінімізації ризику гідролізу 1,2-ізопропіліденгліцеролу та значного покращення стабільності композицій бажано встановлювати якомога менший вміст води у засобах згідно з винаходом, який зазвичай не повинен перевищувати 1 ваг. %, переважно не більше 0,5 ваг. %.

Продуктом гідролізу 1,2-ізопропіліденгліцеролу є ацетон, концентрація якого у лікарських засобах відповідно до міжнародних норм повинна бути мінімально низькою. Крім того ацетон може впливати на проникнення активних речовин в організм. Зміна цих властивостей, наприклад, в результаті гідролізу 1,2-ізопропіліденгліцеролу під час зберігання лікарського засобу є неприйнятною.

Вміст розчинника у засобах згідно з винаходом становить зазвичай від 60 до 96 ваг. %, переважно від 70 до 96 ваг. %, особливо переважно від 80 до 90 ваг. %, у перерахунку на загальну вагу готового засобу.

Вигідним може виявитися додавання у засоби згідно з винаходом інших звичайних до ветеринарії допоміжних речовин.

Переважними допоміжними речовинами є, наприклад, стабілізатори окислення, такі як, наприклад, бутилгідроксианізол (БГА), бутилгідрокситолуол (БГТ) та аскорбінова кислота. Вони можуть входити до складу готового засобу, наприклад, у концентрації від 0,1 до 1 ваг. %, переважно від 0,3 до 0,7 ваг. %, у перерахунку на загальну вагу готового засобу.

Іншими переважними допоміжними засобами є стабілізатори, такі як, наприклад, органічні кислоти, зокрема молочна кислота. Їх зазвичай використовують у кількості від 1 до 5 ваг. %, переважно від 1 до 3 ваг. %, у перерахунку на загальну вагу готового засобу.

В разі потреби, засоби згідно з винаходом можуть містити також синергічні агенти або інші активні речовини.

Концентрація активних речовин у готових до застосування препаративних формах зазвичай становить від 0,1 до 25 ваг. %, переважно від 0,1 до 20 ваг. %, причому концентрація емодепсиду становить від 0,5 до 5 ваг. %, зокрема від 1 до 3 ваг. %, а концентрація празіквантелу або еспипрантелу становить від 1 до 15 ваг. %, зокрема від 5 до 10 ваг. %.

Засоби одержують змішуванням відповідних кількостей компонентів у придатних пристроях, переважно компоненти змішують до одержання прозорого розчину.

Загалом переважним може виявитися таке дозування засобів згідно з винаходом, при якому при кожному застосуванні засобу використовують від приблизно 1 до приблизно 100 мг відповідної активної речовини на кг ваги тіла. Переважно емодепсид використовують у кількості від 1 до 20 мг, зокрема від 1 до 10 мг активної речовини на кг ваги тіла, а празіквантел або еспипрантел - у кількості від 5 до 50 мг, зокрема від 5 до 20 мг активної речовини на кг ваги тіла.

Приклад 1

100 г розчину включає:

7,94 г	празіквантелу,
1,98 г	емодепсиду,
87,58 г	1,2-ізопропіліденгліцеролу,
2,00 г	молочної кислоти,
0,50 г	бутилгідроксианізолу.

Засіб згідно з прикладом 1 при проведенні клінічних досліджень проявляє особливо високу активність у боротьбі з інфекціями, викликаними *Texocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* та *Echinococcus multilocularis*, у котів.