



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2010126173/10, 26.11.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.11.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.11.2007 US 60/990,205(43) Дата публикации заявки: **10.01.2012** Бюл. № 1(45) Опубликовано: **10.11.2013** Бюл. № 31(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 6991801 B2, 07.10.2004. RU 2005133875 A, 20.03.2006. US 5773422 A, 30.06.1998. US 20030180350 A1, 25.09.2003. WO 2004089355 A2, 21.10.2004.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **28.06.2010**(86) Заявка РСТ:
US 2008/084884 (26.11.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/070687 (04.06.2009)

Адрес для переписки:

**109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. И.С.Саломатиной**

(72) Автор(ы):

**ГОГОЛЕВСКИ Рональд Питер (AU),
КЛЕВЕРЛИ Дуглас (NZ),
ТУЭЙТС Пол (US),
СОЛ Марк Девид (US)**

(73) Патентообладатель(и):

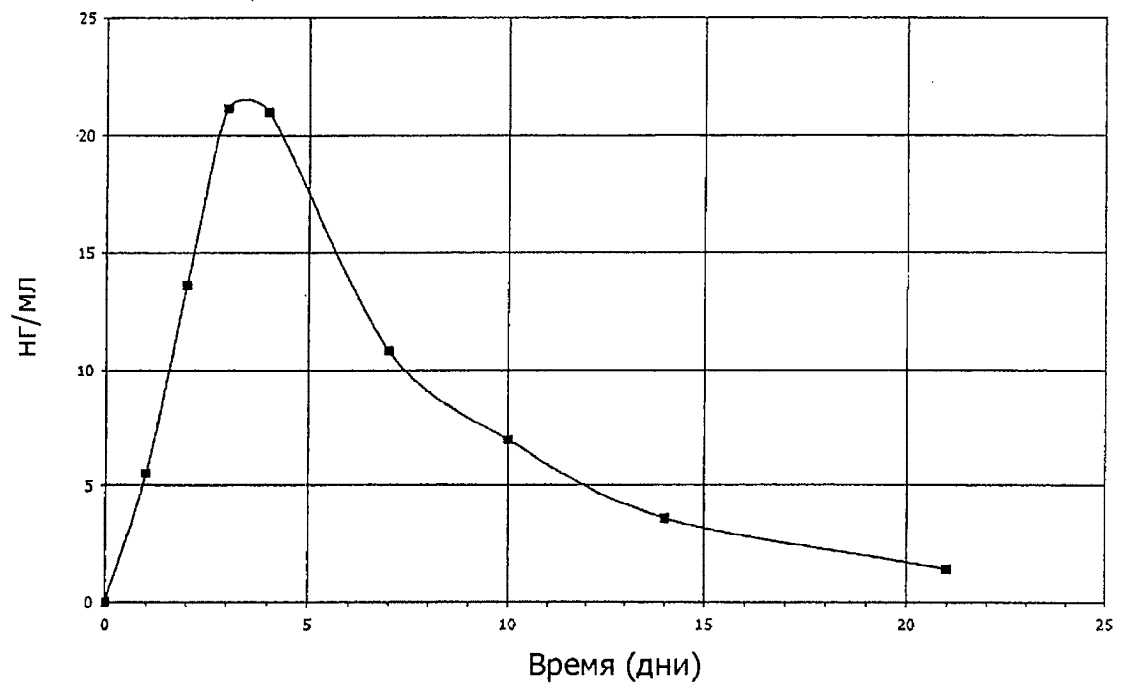
МЕРИАЛ ЛИМИТЕД (US)**(54) СИСТЕМЫ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ ЖИДКИХ НАРУЖНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ БОРЬБЫ С ПАРАЗИТАМИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к ветеринарной жидкой наружной композиции для местного трансдермального лечения или профилактики паразитарных инфекций у животных, в особенности жвачных животных, таких как крупный рогатый скот и овцы. Указанная ветеринарная композиция включает эффективное количество клорсулона, макроциклический лактон, выбранный из

ивермектина или эприномектина, простой эфир гликоля, дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля, стеарилстеарат, пальмитат и миристат, а также усилитель стабильности, представляющий собой глицеролформаль или ПЭГ. Изобретение позволяет получить ветеринарную композицию, которая обладает повышенной стабильностью и обеспечивает улучшенную биодоступность активных веществ при местном нанесении. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 9 ил., 15 табл., 4 пр.

Средняя концентрация эприномектина в плазме, группа 2



Фиг. 8



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 497 364** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A01N 63/02 (2006.01)

A01N 25/32 (2006.01)

C07D 317/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010126173/10, 26.11.2008**

(24) Effective date for property rights:
26.11.2008

Priority:

(30) Convention priority:
26.11.2007 US 60/990,205

(43) Application published: **10.01.2012 Bull. 1**

(45) Date of publication: **10.11.2013 Bull. 31**

(85) Commencement of national phase: **28.06.2010**

(86) PCT application:
US 2008/084884 (26.11.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/070687 (04.06.2009)

Mail address:

**109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. I.S.Salomatinov**

(72) Inventor(s):

**GOGOLEVSKI Ronal'd Piter (AU),
KLEVERLI Douglas (NZ),
TUEHJTS Pol (US),
SOL Mark Devid (US)**

(73) Proprietor(s):

MERIAL LIMITED (US)

(54) SYSTEM OF SOLVENTS FOR LIQUID EXTERNAL COMPOSITIONS FOR COMBATTING PARASITES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

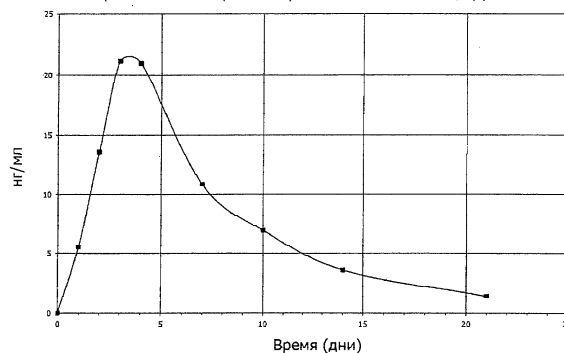
SUBSTANCE: invention relates to field of biotechnology, in particular to veterinary liquid external composition for local trasderamal treatment or prevention of parasite infections of animals, in particular, ruminant animals, such as cattle and sheep. Claimed veterinary composition includes effective quantity of clorsulon, macrocyclic lactone, selected from ivermectin or eprinomectin, glycol ether, propyleneglycol dicaprylate/dicaprylate, stearylstearate, palmitate and myristate, as well as stability enhancer, which represents glycerolformal or PEG.

EFFECT: invention makes it possible to obtain veterinary composition, which has increased stability

and ensures improved bioavailability of active substances in case of local application.

5 cl, 9 dwg, 15 tbl, 4 ex

Средняя концентрация эприномектина в плазме, группа 2



Фиг. 8

Данная заявка притязает на преимущество приоритета предварительной заявки на патент США, регистрационный №60/990205, зарегистрированной 26 ноября 2007, включенной в данное описание в качестве ссылки. Любые вышеупомянутые заявки и все документы, цитированные в них или во время их ведения («документы, цитированные в заявках»), и все документы, цитированные или упомянутые в документах, цитированных в заявках, и все документы, цитированные или упомянутые в данном описании («документы, цитированные в данном описании»), и все документы, цитированные или упомянутые в документах, цитированных в данном описании, вместе с любыми инструкциями изготовителей, предписаниями, описаниями продуктов и технические условия на продукты для любых продуктов, упомянутых в данном описании или в любом документе, включенном в данное описание в качестве ссылки, включены в данное описание в качестве ссылок и могут быть использованы в практике изобретения.

Цитирование или идентификация любого документа в данной заявке не является признанием, что такой документ является полезным для настоящего изобретения как уровень техники.

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к фармацевтическим и ветеринарным композициям, обеспечивающим улучшенную растворимость, стабильность и/или трансдермальное поглощение для фармацевтических и ветеринарных средств для введения животным, в особенности, жвачным животным. Кроме того, изобретение относится к жидким наружным (pour-on) композициям для борьбы с паразитами у животных, таких как крупный рогатый скот и овцы. В некоторых воплощениях композиции по изобретению включают растворитель, который распространяется по применяемой поверхности, обеспечивая улучшенную абсорбцию фармацевтического и ветеринарного средства. В некоторых воплощениях данное изобретение относится к жидким наружным композициям на основе простого эфира гликоля, включающим композицию, включающую трематоцид, такой как, например, хлорсулон (4-амино-6-трихлорэтил-1,3-бензолдисульфонамид), и/или макролидный антигельминтик или другое противопаразитарное средство. В других воплощениях изобретение относится к жидким наружным композициям, включающим, по меньшей мере, одно активное средство, простой эфир гликоля и усилитель стабильности. Данное изобретение также относится к способам уничтожения, борьбы и/или предупреждения заражения паразитами у животных, таких как крупный рогатый скот и овцы.

Уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто восприимчивы к заражению паразитами. Такие паразиты могут быть эктопаразитами, такими как насекомые, и эндопаразитами, такими как филярии и черви.

Сельскохозяйственные животные особенно восприимчивы к заражению паразитами, которое может ассоциироваться с болезнью и гибелью животного или снижением продуктивности. Например, крупный рогатый скот поражается многими паразитами. Примеры включают паразитическую трематоду *Fasciola hepatica* или обычную печеночную двуустку. *F. hepatica* является важной трематодой домашних жвачных животных и является наиболее обычной причиной фасциолеза печени в мире в зонах сельского хозяйства в зонах умеренного климата. Миграция трематод в печени повреждает ткани, что приводит к образованию рубцовой ткани, нарушению нормального функционирования печени и снижению выработки альбумина. Трематоды также непосредственно заглатывают красные клетки крови, вызывая

железодефицитную анемию, если запасы железа у животного истощаются в силу замены потерянных клеток. Сочетание таких состояний в течение длительного периода вызывает ослабление роста, потерю массы, анемию и отек. Прирост живой массы и молочная продуктивность у умеренно зараженного крупного рогатого скота могут снизиться до 8%. Экономически важные инфекции крупного рогатого скота встречаются в трех формах: хронической, которая редко смертельна для крупного рогатого скота, но часто смертельна для овец; подострой или острой, которая в основном встречается у овец и часто смертельна; и в сочетании с «черной болезнью» (инфекционный некротический гепатит), что наиболее обычно для овец и обычно смертельно.

Животные и люди часто страдают от эндопаразитарных инфекций, включая, например, гельминтоз, который наиболее часто вызывается группой паразитических червей, описанных как нематоды или heart-worms или круглые черви. Такие паразиты вызывают серьезные экономические потери в свиноводстве, коневодстве и среди крупного рогатого скота, а также поражают домашних животных и домашнюю птицу. Другие паразиты, которые находятся в желудочно-кишечном тракте животных и людей, включают анкилостому, *Necator*, аскарид, стронгилидов, трихину, капилярий, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Chabertia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum* и других паразитов, которые обнаруживаются в крови или других тканях и органах, таких как филярийные черви и внекишечные стадии стронгилидов, *Toxocara* и *Toxascaris*.

Также паразитом, который весьма превалирует среди сельскохозяйственных животных, является клещ рода *Boophilus*, в особенности, клещи видов *microplus* (клещ кольчатый), *decoloratus* и *anulatus*. С клещами, такими как *Boophilus microplus*, особенно трудно бороться, поскольку они живут на пастбищах, на которые выпускают сельскохозяйственных животных. Другие существенные паразиты крупного рогатого скота и овец перечислены далее:

- миазы, такие как *Dermatobia hominis* (известный как *Berne in Brazil*) и *Cochlyomia hominivorax* (падальница зеленая); миазы овец, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известный в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке как мясная муха, откладывающая яйца в тело животного); они представляют собой мух, личинки которых являются паразитами животных;
- мухи настоящие, а именно, мухи, которые во взрослом состоянии являются паразитами, такие как *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая);
- вши, такие как *Linognathus vitulorum*, и т.д.; и
- клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*.

Подобным образом, одомашненные животные, такие как кошки и собаки, часто заражаются одним или несколькими из следующих паразитов:

- жигалка осенняя (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* и т.п.),
- клещи иксодовые (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyoma sp.*, и т.п.),

и

- клещи (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.*, и т.п.),
- вши (*Trichodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Lignonathus sp.*, и т.п.),
- комары (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.*, и т.п.) и
- мухи (*Haematobia sp.*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.*, *Dermatobia sp.*, *Cochlyomia sp.*, и т.п.).

Мухи являются особой проблемой, поскольку они не только вредно влияют на здоровье животного или человека, но они также вызывают значительный физиологический стресс. Более того, мухи также являются переносчиками

возбудителей заболеваний у животных, таких как тыквовидный цепень (*Dipylidium caninum*), и людей.

Подобным образом, иксодовые клещи также опасны для физического и психического здоровья животного или человека. Однако наиболее серьезной проблемой, связанной с клещами, является то, что они представляют собой переносчиков возбудителей заболеваний как у людей, так и у животных. Основные заболевания, которые вызываются клещами, включают боррелиоз (болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*), бабезиоз (или пироплазмоз, вызываемый *Babesia* sp.) и риккетсиоз (также известный как пятнистая лихорадка Скалистых гор). Клещи также выделяют токсины, которые вызывают у хозяина воспаление или паралич. Иногда такие токсины смертельны для хозяина.

Более того, с клещами и вшами особенно трудно бороться, так как имеется очень мало активных веществ, которые действуют на таких паразитов, и они требуют частой обработки.

Вышеприведенный список не является исчерпывающим, и в технике хорошо известны другие эктопаразиты, опасные для животных и людей. К ним относятся, например, мигрирующие личинки двукрылых.

Эндектоцидные соединения, показывающие некую степень активности против широкого ряда эндопаразитов, известны в уровне техники. Такие соединения включают цикл макроциклического лактона и известны в уровне техники как особенно эффективные против эктопаразитов, в том числе, вшей, мясных мух, мух, комаров, клещей, мигрирующих личинок двукрылых и иксодовых клещей, а также эндопаразитов, таких как нематоды, heart-worms и круглые черви. Соединения такой группы включают авермектины, милбемицины и производные указанных соединений, например, абамектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, милбемектин, моксидектин или селамектин. Такие вещества описаны, например, в патентах США 3950360, 4199569, 4879749 и 5268710.

Хотя в уровне техники известно, что иногда можно комбинировать различные противопаразитарные средства для того, чтобы расширить противопаразитарный спектр, невозможно предсказать а priori, какие комбинации будут работать в отношении определенного животного или болезненного состояния. По этой причине результаты для различных комбинаций не всегда являются успешными, и в уровне техники существует потребность в отношении более эффективных препаратов, которые можно легко вводить животному и имеют требуемую растворимость, стабильность и биологическую доступность. Эффективность препаратов, в том числе, трематоцидов, таких как клорсулон, и макролидных лактоновых антигельминтных или противопаразитарных средств, таких как ивермектин и эприномектин, против эндопаразита или эктопаразита у конкретного хозяина особенно трудно сформулировать из-за вопросов в достижении требуемых растворимости, стабильности и биодоступности.

Таким образом, в уровне техники существует потребность в противопаразитарных препаратах, которые удовлетворяют требованиям по способности растворяться, стабильности и биодоступности противопаразитарных средств, входящих в их состав.

Цитирование или идентификация любого документа в данной заявке не является признанием, что такой документ пригоден как уровень техники для настоящего изобретения.

Краткое описание чертежей

Приведенное далее подробное описание в виде примеров, но не предназначенных

для ограничения изобретения только определенными описанными воплощениями, можно понять наилучшим образом в сочетании с прилагаемыми чертежами.

Фигура 1 представляет собой таблицу, отображающую аналитические данные для различных композиций комбинаций клорсулона и ивермектина.

Фигура 2 представляет собой график, отображающий уровни клорсулона в плазме со временем.

Фигура 3 представляет собой диаграмму, отображающую средние уровни клорсулона в плазме в группах различной обработки.

Фигура 4 представляет собой график, отображающий уровни ивермектина в плазме со временем.

Фигура 5 представляет собой диаграмму, отображающую средние уровни ивермектина в плазме в группах различной обработки.

Фигура 6 представляет собой график, отображающий уровни эприномектина в плазме со временем.

Фигура 7 представляет собой диаграмму, отображающую средние уровни эприномектина в плазме по средней AUC.

Фигура 8 представляет собой график, отображающий средние концентрации эприномектина в плазме у обработанного крупного рогатого скота.

Фигура 9 представляет собой график, отображающий средние концентрации клорсулона в плазме у обработанного крупного рогатого скота.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к системе растворителей, которая обеспечивает улучшенную растворимость, стабильность и биодоступность для активных фармацевтических и ветеринарных средств. В некоторых воплощениях изобретение может относиться к системе растворителей для жидкой наружно ветеринарной композиции для местного трансдермального лечения или профилактики паразитарных инфекций, включающей (а) эффективное количество, по меньшей мере, одного активного средства; (b) простой эфир гликоля и (с) усилитель стабильности. Примеры усилителей стабильности, подходящих для применения в композициях по изобретению, включают стабилизированный глицеролформаль и полиэтиленгликоль (например, ПЭГ (PEG) 200). В некоторых воплощениях усилитель стабильности представляет собой стабилизированный глицеролформаль, присутствующий в композиции в количестве примерно 5%, мас./об., или меньше.

В некоторых воплощениях простой эфир гликоля, используемый в композиции по изобретению, выбирают из группы, состоящей из моноэтилового эфира диэтиленгликоля (также известного как «карбитол»), монометилового эфира дипропиленгликоля (также известного как «метилкарбитол»), моноэтилового эфира этиленгликоля (также известного как «целлозольв»), монометилового эфира этиленгликоля (также известного как «метилцеллозольв»), монометилового эфира пропиленгликоля, дибутилового эфира этиленгликоля (также известного как «дибутилцеллозольв»), моногексилового эфира этиленгликоля (также известного как «н-гексилцеллозольв»), монофенилового эфира этиленгликоля (также известного как «фенилцеллозольв»), диэтилового эфира диэтиленгликоля (также известного как «диэтилкарбитол»), монобутилового эфира диэтиленгликоля (также известного как «бутилкарбитол»), дибутилового эфира диэтиленгликоля (также известного как «дибутилкарбитол») и моногексилового эфира диэтиленгликоля (также известного как «н-гексилкарбитол»).

В других воплощениях композиция по изобретению также включает эфир жирной

кислоты, такой как дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля (эфир дикаприната также известен под торговым наименованием «миглиол»), стеарилстеарат, -пальмитат и -мирилат. Другие примеры подходящих нейтральных масел и эфиров жирных кислот включают обработанные углеводородами растительные масла, такие как жидкие триглицериды жирных кислот, включающие от 4 до 24 атомов углерода (например, триглицериды гептановой кислоты и октановой кислоты), подсолнечное масло, кукурузное масло, соевое масло, тыквенное масло, виноградное масло, сезамовое масло, масло лесного ореха, абрикосовое масло, масло австралийского ореха, касторовое масло, масло авокадо, триглицериды каприловой/каприновой кислоты (такие как коммерчески доступные как миглиол 810, миглиол 812 и миглиол 818), масло жожоба и масло karité; синтетические сложные эфиры, такие как синтетические эфиры жирных кислот, такие как, например, пурцеллиновое масло, изононилизононаноат, изопропилмирилат, 2-этилгексилпальмитат, 2-октилдодецилстеарат, 2-октилдодецилэрукат и изостеарилизостеарат.

В некоторых воплощениях композиция по изобретению может включать, по меньшей мере, два активных фармацевтических или ветеринарных средства.

Примеры активных средств, которые можно использовать в композициях по изобретению, включают клорсулон, альбендазол, триклабендазол, нетобимин, клосантел, рафоксанид и оксиклозанид; авермектины, в том числе, ивермектин, эприномектин, милбемицин, абамектин, дорамектин, эмаектин, латидектин, лепимектин, милбемиктин, селамектин, и милбемицины, в том числе, моксидектин и немадектин, их смеси и их соли. В некоторых воплощениях композиция по изобретению может включать два активных средства, такие как трематоцид и макроциклический лактон. В других воплощениях трематоцид представляет собой клорсулон, и макроциклический лактон представляет собой ивермектин или эприномектин.

В других воплощениях изобретение относится к способу лечения или предупреждения паразитарной инфекции у животного, включающему местное введение животному жидкой наружной композиции, включающей систему растворителей для ветеринарной жидкой наружной композиции для местного трансдермального лечения или профилактики паразитарной инфекции, включающей (а) эффективное количество, по меньшей мере, одного активного средства; (b) простой эфир гликоля и (c) усилитель стабильности.

Изобретение относится к жидким наружным композициям для лечения или профилактики от паразитов животных, и в частности, крупного рогатого скота, овец, лошадей, свиней, кур, кошек и собак, с целью освобождения указанных хозяев от всех паразитов, обычно встречающихся у них. В некоторых воплощениях изобретение относится к жидким наружным композициям для введения жвачным животным, таким как крупный рогатый скот, включающим комбинацию трематоцида и противопаразитарного макроциклического лактона. Изобретение также относится к эффективному и стабильному уничтожению эктопаразитов, таких как блохи, иксодовые клещи, клещи, например, чесоточных зудней, комаров, мух и вшей, и эндопаразитов пищеварительного тракта животных и людей, таких как трематоды (например, печеночной двуустки), нематод, таких как филярии, heartworms и круглых червей.

Другой целью изобретения является такая композиция, которая быстро и легко применяется и полностью совместима с применением для стад или отар, содержащих большое число животных.

В частности, данное изобретение относится к жидким наружным композициям для лечения или профилактики заражений паразитами животного, которые могут включать

(1) систему растворителей для ветеринарной жидкой наружной композиции для местного трансдермального лечения или профилактики паразитарной инфекции, включающую

(А) эффективное количество трематоцида, выбранного из группы, состоящей из клорсулона, альбендазола, триклабендазола, нетобимина, клосантела, рафоксанида, нитроксинала и оксиклозанида;

(В) эффективное количество антигельминтного или противопаразитарного средства макроциклического лактона, выбранного из группы, состоящей из авермектинов, таких как ивермектин, эприномектин, абамектин, дорамектин, эмамектин, латидектин, лепимектин и селамектин, и милбемицинов, таких как моксидектин, немадектин и оксим милбемицина, их смесей и их солей;

(2) простой эфир гликоля и

(3) усилитель стабильности.

Изобретение также относится к простому способу лечения заражений паразитами или профилактики от заражений паразитами животных, включающему местное применение указанному животному эффективного количества композиции по настоящему изобретению.

Следует отметить, что в данном описании и, в частности, в формуле изобретения и/или разделах такие термины, как «включает», «включенный», «включающий» и подобные, могут иметь значения, приписанные им в Законе о патентах США; например, они могут означать «включает в себя», «включенный в себя», «включающий в себя» и т.п.; и что термины, такие как «состоящий по существу из» и «состоит по существу из», имеют значения, приписанные им в Законе о патентах США, например, они допускают элементы, перечисленные неточно, но исключают элементы, которые обнаруживаются на современном уровне техники или которые влияют на базовые или новые характеристики изобретения.

Указанные и другие воплощения раскрываются или очевидны и охватываются приведенным далее подробным описанием.

Подробное описание

Данное изобретение относится к системам растворителей, которые обеспечивают улучшенное растворение и стабильность одного или нескольких активных фармацевтических или ветеринарных средств. В некоторых воплощениях композиции по изобретению, описанные в данном описании, обеспечивают высокую степень растворимости для активного средства, такого как ивермектин или эприномектин, посредством внесения активного средства в простой эфир гликоля, такой как монометиловый эфир диэтиленгликоля или монометиловый эфир дипропиленгликоля. В других воплощениях композиции по изобретению дополнительно обеспечивают большую степень стабильности для активного средства за счет включения усилителя стабильности. «Усилитель стабильности» представляет собой соединение, которое повышает стабильность активного средства по сравнению со стабильностью активного средства в отсутствие усилителя стабильности. Примеры усилителей стабильности включают глицеролформаль и полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 200). В отсутствие «усилителя стабильности», описанного в данном описании, некоторые активные средства могут легко разрушаться и, таким образом, стать неспособными проявлять лечебное или профилактическое действие при введении видам-мишеням.

В некоторых воплощениях системы растворителей по изобретению выгодно расширяют эффективность фармацевтической или ветеринарной композиции, обеспечивая улучшенное растворение одного или нескольких активных средств. Например, посредством предоставления системы растворителей, которая повышает растворимость активного средства, такого как противопаразитарное средство, можно включить увеличенное количество активного ингредиента в ветеринарную композицию, такую как жидкая наружная композиция для местного трансдермального применения средства, причем посредством этого становится возможной доставка увеличенного количества средства, если это желательно или требуется для проявления его лечебного или профилактического действия. Кроме того, в других воплощениях система растворителей по изобретению улучшает абсорбцию и распространение одного или нескольких активных средств в композиции, такой как жидкая наружная композиция для местного трансдермального применения средства к животному.

В некоторых воплощениях данное изобретение относится к жидкой наружной композиции для лечения и профилактики заражения паразитами животных, включающей трематодид, противопаразитарный макроциклический лактон и фармацевтически или ветеринарно приемлемую жидкую среду-носитель. Неожиданно обнаружено, что стабильность соответствующих макроциклических лактонов, таких как ивермектин и эприномектин, повышается в жидких наружных композициях на основе простого эфира гликоля, которые включают глицеролформаль. Соответственно, в некоторых воплощениях композиции по изобретению включают глицеролформаль.

В некоторых воплощениях фармацевтически или ветеринарно активные средства обсуждаемых жидких наружных композиций включают усилитель стабильности, который представляет собой растворитель, такой как глицеролформаль или полиэтиленгликоль, который повышает стабильность активного средства, например, макроциклического лактона. В некоторых воплощениях композиции включают повышающее стабильность количество стабилизированного глицеринацеталя формальдегида. В других воплощениях композиции включают повышающее стабильность количество полиэтиленгликоля, такого как ПЭГ 200.

В некоторых воплощениях стабильность активного средства композиции по изобретению, которое представляет собой макроциклический лактон, повышается в том отношении, что показано разрушение менее 20 мас.% макроциклического лактона, когда композицию хранят при 50°C в течение трех месяцев. В других воплощениях идентифицировано разрушение менее 15 мас.%. В еще других воплощениях показано разрушение менее 10 мас.%. В некоторых аспектах идентифицировано разрушение менее 5 мас.%, когда композицию, включающую макроциклический лактон, хранят при 50°C в течение трех месяцев. Стабильность активного средства в композиции по настоящему изобретению можно оценить любым способом, известным в уровне техники. Например, для оценки стабильности активного средства в композиции по изобретению можно осуществлять исследования стабильности активного средства при более низких температурах в течение более длительных периодов времени. Например, хранение при 50°C в течение трех месяцев, обсуждаемое выше, можно проводить для ускорения любой реакции, которая может происходить при более низких температурах, например, при 30°C, но которая может не быть очевидной в течение более длительного периода времени, например, шести месяцев или более.

В других воплощениях изобретение относится к композициям, которые обеспечивают высокий уровень растворимости для одного или нескольких фармацевтических или ветеринарных средств. Как правило, простой эфир гликоля используют в композиции по изобретению для того, чтобы достичь хорошей

5 растворимости противопаразитарного средства, растворяемого в композиции. Кроме того, композиции по изобретению типично будут улучшать поглощение и распространение фармацевтических или ветеринарных средств, растворенных в них.

Примеры простых эфиров гликолей, которые можно использовать в композициях

10 по изобретению, включают моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, монометиловый эфир трипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля и монометиловый эфир этиленгликоля.

В некоторых воплощениях эфир жирной кислоты, такой как

15 дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля, используют в дополнение к простому эфиру гликоля для улучшения растворимости активного вещества.

В определенных воплощениях к композициям по изобретению, описанным в данном описании, добавляют небольшое количество глицеринацетата формальдегида,

20 например, 5% или менее, что повышает стабильность фармацевтического или ветеринарного средства или средств, растворенных в композиции. В некоторых воплощениях может быть желательным добавление к композициям по изобретению ПЭГ 200 для поддержания повышения стабильности и функции растворения глицеринацетата формальдегида. Глицеролформаль представляет собой смесь 5-

25 гидроксид-1,3-диоксана и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана (60:40). В предпочтительных воплощениях глицеролформаль, который добавляют в композицию по изобретению, представляет собой стабилизированный глицеролформаль. Стабилизированный глицеролформаль типично содержит 0,02% динатриевой соли ЭДТК, 0,02% N-

30 пропиленгаллата и 0,01% тиопропионовой кислоты. Глицеролформаль по определению в данном описании включает стабилизированный глицеролформаль.

В других воплощениях усилитель стабильности представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ). В некоторых воплощениях в композиции используют высокомолекулярный ПЭГ. В других воплощениях в композиции используют

35 низкомолекулярный ПЭГ. Другие примеры подходящих полиэтиленгликолей включают тетрагликоль и пропиленгликоль.

Изобретение также относится к титрованию количества усилителя стабильности, которое добавляют в композиции по изобретению. Например, в воплощениях, в

40 которых усилитель стабильности представляет собой глицеролформаль, количество глицеринацетата формальдегида можно титровать, с тем, чтобы достичь оптимальной стабильности фармацевтического или ветеринарного средства в композиции.

В некоторых воплощениях композиции по изобретению обеспечивают улучшенное растворение средств против экто- и эндопаразитов, таких как макроциклические

45 лактоны и трематоды, соответственно. Например, в некоторых воплощениях изобретение относится к композиции, включающей примерно 17,5%, мас./об., клорсулона и примерно 0,5%, мас./об., ивермектина. В других воплощениях изобретение относится к композиции, включающей примерно 17,5%, мас./об., клорсулона и примерно 0,1%, мас./об., ивермектина. В некоторых воплощениях изобретение относится к композиции, включающей примерно 10%, мас./об., клорсулона и примерно 0,5%, мас./об., эприномектина. В других воплощениях композиция по изобретению включает примерно 10%, мас./об., клорсулона и

50

примерно 1,0%, мас./об., эприномектина. В других воплощениях изобретение относится к композициям, включающим менее 17,5%, мас./об., клорсулона в комбинации с макроциклическим лактоном, например, с 10%, мас./об., или менее макроциклического лактона. В других воплощениях изобретение относится к композиции, включающей более 17,5%, мас./об., клорсулона в комбинации с макроциклическим лактоном, например, с 10%, мас./об., или менее макроциклического лактона. В определенных воплощениях количество клорсулона, присутствующего в композиции по изобретению, составляет, по меньшей мере, от примерно 4%, мас./об., до примерно 17,5%, мас./об. В некоторых воплощениях количество макролида в композиции по изобретению составляет примерно 0,25%, мас./об. В других воплощениях количество макролида составляет примерно 0,75%, мас./об.

Количество одного или нескольких противопаразитарных средств в композиции по изобретению можно подобрать для достижения желаемой биодоступности средства для животного, которому должны вводить композицию. Например, в некоторых воплощениях композиция по изобретению включает примерно 0,5%, мас./об., макроциклического лактона. В таком воплощении для улучшения биодоступности макроциклического лактона может быть желательно удвоение количества макроциклического лактона до примерно 1,0%, мас./об. В других воплощениях может быть желательно увеличение количества макролида в композиции от примерно 0,5%, мас./об., до примерно 0,75%, мас./об.

Объем дозирования композиции по изобретению также можно подобрать по желанию. Типично объем дозы композиции по изобретению будет составлять примерно 1 мл/10 кг. В некоторых воплощениях объем дозы композиции по изобретению составляет примерно 1 мл/20 кг.

В некоторых воплощениях изобретение относится к системе растворителей для ветеринарной жидкой наружной композиции для местного трансдермального лечения или профилактики паразитарной инфекции, включающей

- (a) эффективное количество, по меньшей мере, одного активного средства;
- (b) простой эфира гликоля и
- (c) усилитель стабильности.

В некоторых воплощениях изобретение относится к жидким наружным композициям, включающим

- (A) фармацевтически или ветеринарно эффективное количество трематоцида и
- (B) фармацевтически или ветеринарно эффективное количество антигельминтного или противопаразитарного средства макроциклического лактона;

- (C) простой эфир гликоля и
- (D) усилитель стабильности.

В других воплощениях изобретение относится к жидкой наружной композиции для лечения или профилактики заражения паразитами крупного рогатого скота, включающей (1) композицию, включающую

- (A) фармацевтически или ветеринарно эффективное количество трематоцида, выбранного из группы, состоящей из клорсулона, альбендазола, триклабендазола, нетобимина, клосантела, рафоксанида, нитроксинала и оксиклозанида; и

- (B) фармацевтически или ветеринарно эффективное количество антигельминтного или противопаразитарного средства макроциклического лактона, выбранного из группы, состоящей из авермектинов, таких как ивермектин, эприномектин, абамектин, дорамектин, эмаектин, латидектин, лепимектин и селамектин, и милбемицинов, таких как моксидектин, немадектин и оксим милбемицина, их смесей и их солей;

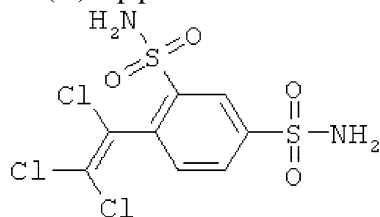
(2) простой эфир гликоля и

(3) усилитель стабильности.

В некоторых воплощениях изобретение относится к жидкой наружной композиции, включающей

(1) композицию, включающую

(А) эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения формулы



(1)

и

(В) эффективное количество макроциклического лактона, выбранного из группы, состоящей из авермектинов, ивермектина, абамектина, дорамектина, эмамектина, эприномектина, латидектина, лепимектина, милбемектина, моксидектина, селамектина, милбемицинов и их производных, причем особенно предпочтительны ивермектин и эприномектин;

(2) простой эфир гликоля, выбранный из группы, состоящей из моноэтилового эфира диэтиленгликоля, монометилового эфира дипропиленгликоля, монометилового эфира пропиленгликоля, монометилового эфира трипропиленгликоля, моноэтилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира этиленгликоля, смеси, по меньшей мере, двух таких растворителей, смеси, по меньшей мере, трех таких растворителей и смеси, по меньшей мере, четырех таких растворителей; и

(3) усилитель стабильности, выбранный из группы, состоящей из глицеринацетата формальдегида и полиэтиленгликоля.

В некоторых воплощениях как соединения формулы I, так и антигельминтное или противопаразитарное средство макроциклический лактон, такой как ивермектин или эприномектин, присутствуют в композиции на основе простого эфира гликоля, включающей глицеролформаль.

В некоторых воплощениях изобретение относится к жидким наружным композициям, включающим

(А) кролсулон;

(В) ивермектин;

(С) простой эфир гликоля и

(D) глицеролформаль;

или включающим

(А) кролсулон;

(В) эприномектин;

(С) простой эфир гликоля и

(D) глицеролформаль.

Выражение «жидкая наружная композиция» или «раствор для нанесения на кожу» следует понимать как относящееся к простому для применения раствору, предназначенному для наружного и местного нанесения на животное, предпочтительно, на спину животного или в некоторых местах или вдоль линии спины, и нанесению в небольшом объеме, преимущественно, примерно 5-20 мл на 100 кг, преимущественно, примерно 10 мл на 100 кг, при общем объеме от 10 до 150 мл на животное, преимущественно, 50 мл. Жидкие наружные композиции описаны в патенте

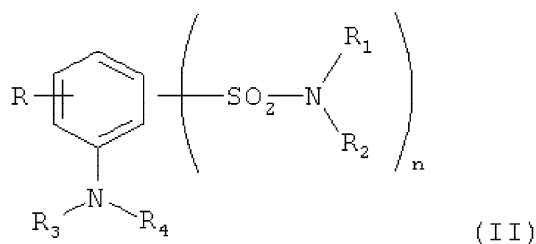
США №6010710, включенном в данное описание в качестве ссылки.

В некоторых воплощениях ожидается, что после нанесения активные ингредиенты обсуждаемых композиций будут проходить сквозь кожный барьер и захватываться кровотоком.

Посредством этого предоставляется как полная совместимость с ограничениями применения на экстенсивном пастбище, в смысле легкости применения, в частности, так и спектр активности и эффективности, а также периода действенности, которые подходят такому типу выращивания.

В некоторых воплощениях изобретение относится к жидким наружным композициям, включающим трематоцид, которые эффективны при лечении или предупреждении у животного взрослых трематод и поздних стадий незрелых мигрирующих трематод. В других воплощениях трематоцид эффективен преимущественно против взрослых печеночных двуусток. В еще других воплощениях трематоцид эффективен при лечении или предупреждении только против взрослых трематод.

Примером трематоцида, подходящего для применения в композициях по изобретению, является клорсулон, который представляет собой соединение, также известное как МК-401 (соединение от Merck). См., например, патенты США №№4001406 и 4062952, включенные в данное описание в качестве ссылок. Соответственно, в некоторых воплощениях изобретение относится к жидким наружным композициям, включающим соединение формулы



где

R представляет собой (C₁-C₈)-алкил, (C₁-C₈)-галогеналкил, (C₂-C₈)-алкенил, (C₂-C₈)-галогеналкенил, циклоалкил или фенил,

R₁ и R₂ представляют собой, независимо, H, (C₁-C₈)-алкил,

R₃ и R₄ представляют собой, независимо, H, (C₁-C₈)-алкил, и n равен 2.

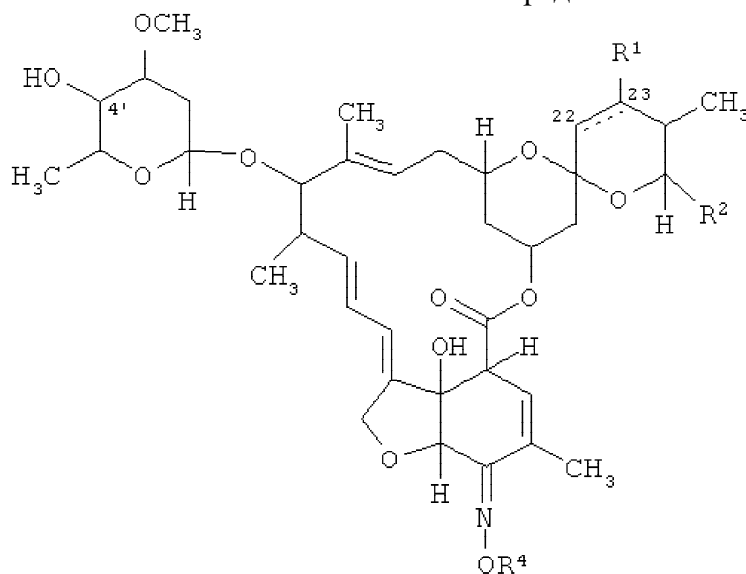
В некоторых воплощениях изобретение относится к жидким наружным композициям, включающим соединение формулы (I).

Антигельминтные и противопаразитарные средства макроциклические лактоны («соединения В») хорошо известны специалистам в данной области техники и легко получаются или через торговую сеть или методами, известными в уровне техники. Ссылки делаются на широко доступную техническую и коммерческую литературу. В случае авермектинов, ивермектина и абамектина можно сослаться, например, на работу «Ivermectin and Abamectin», 1989, M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, publishing by Springer Verlag, или Albers-Schönberg et al. (1981), «Avermectins Structure Determination», J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. В случае дорамектина можно проконсультироваться, в частности, по «Veterinary Parasitology», vol.49, No.1, Jule 1993, 5-15. В случае милбемицинов можно обратиться, среди прочего, к Davies H.G. et al., 1986, «Avermectins and Milbemycins», Nat. Prod. Rep., 3, 87-121; Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336; патент

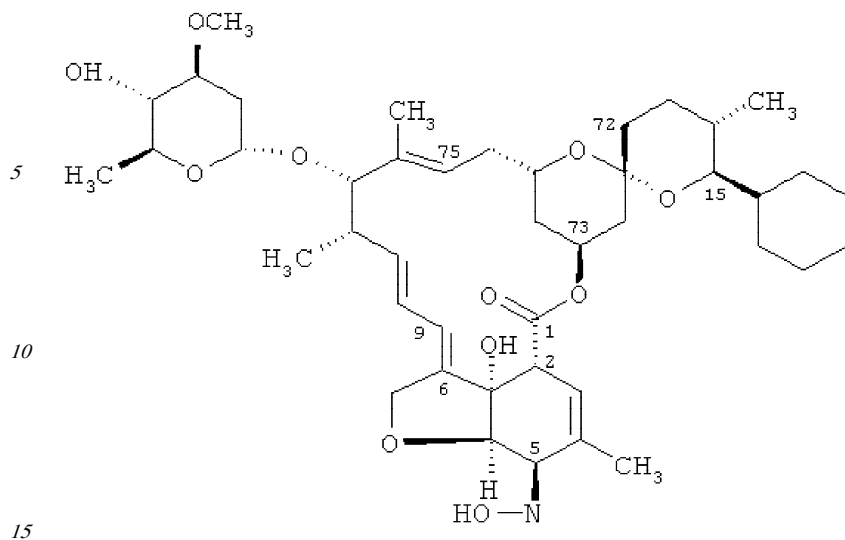
США 4134973 и EP 677054. В случае латидектина можно проконсультироваться, в частности, по «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)», World Health Organization (WHO) Drug Information, vol.17, no.4, page 278-279 (2003).

Соединения (В) являются или природными продуктами или их полусинтетическими производными. Структуры, по меньшей мере, некоторых соединений (В) являются близкородственными, например, за счет общего комплексного 16-членного макроциклического лактонового цикла. Природные продукты авермектины раскрываются в патенте США 4310510, Albers-Schonberg et al., и 22,23-дигидроавермектины раскрываются в Chabala et al., патент США №4199569. Ментинон также получен Kitano, патент США №4468390, Beuvry et al., патент США №5824653, заявка, поданная в Европейское патентное ведомство, 0007812 A1, опубликованная 2 июня 1980, описание изобретения к патенту U.K. 1390336, опубликованное 9 апреля 1975, заявка, поданная в Европейское патентное ведомство, 0002916 A2, и Ancare, патент Новой Зеландии №237086, среди прочего. Встречающиеся в природе милбемицины описаны в Aoki et al., патент США №3950360, а также в различных ссылках, цитированных в «The Merck Index», 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Полусинтетические производные таких классов соединений хорошо известны в уровне техники и описаны, например, в патенте США 5077308, патенте США 4859657, патенте США 4963582, патенте США 4855317, патенте США 4871719, патенте США 4874749, патенте США 4427663, патенте США 4310519, патенте США 4199569, патенте США 5055596, патенте США 4973711, патенте США 4978677, патенте США 4920148 и EP 667054.

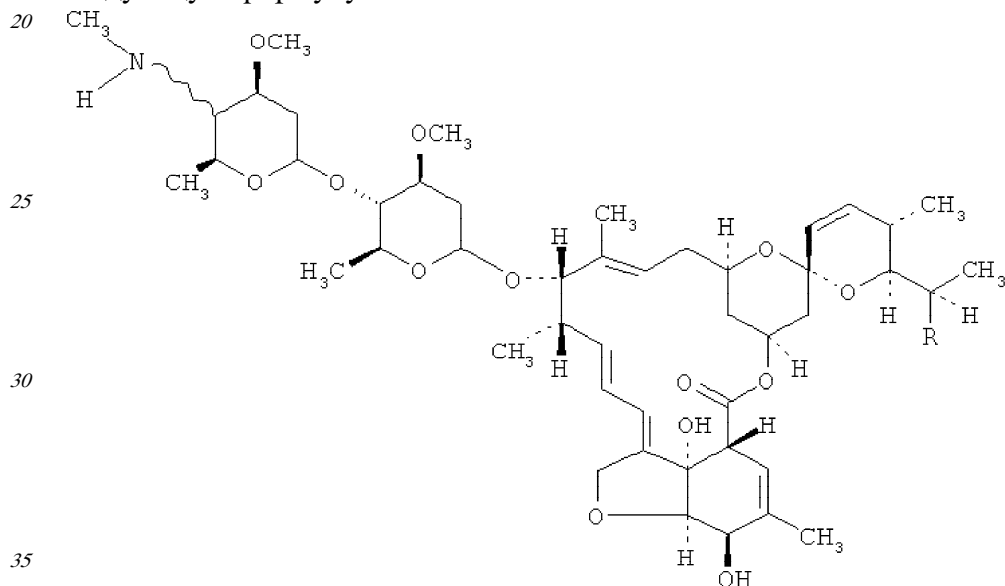
Особенно предпочтительными макроциклическими лактонами являются производные авермектина, которые представляют собой моносахариды и имеют 5-оксимовый заместитель. Особенно предпочтительными производными являются



где пунктирная линия в положении 22-23 представляет собой необязательную связь, R1, когда присутствует, представляет собой водород или гидроксильную группу, R2 представляет собой, например, ацильную или циклоалкильную группу, и R3 представляет собой, например, водород или алкил. Особенно предпочтительным соединением такой общей структуры является селамектин, который имеет следующую формулу:

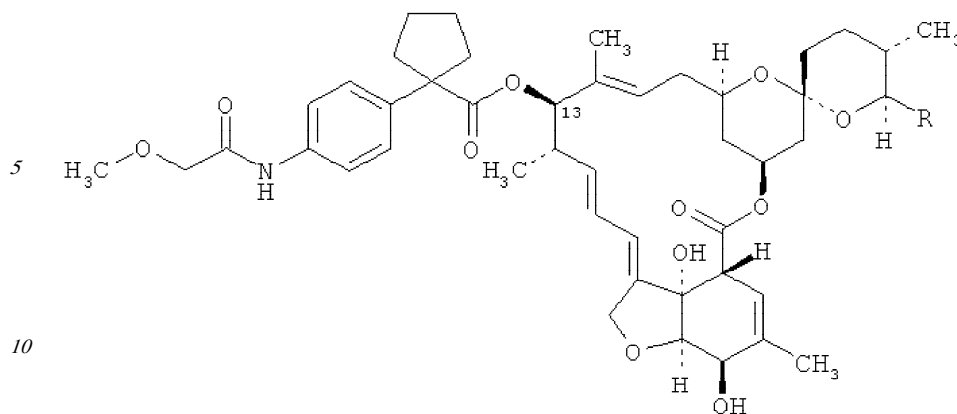


Такие соединения известны в уровне техники и описаны, например, в ЕР 667054. Другим особенно предпочтительным соединением является эмаектин, который имеет следующую формулу:



где R представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_3$,
или соль указанного соединения. Такие соединения описаны в патентах США
№№ 4874749 или 5288710.

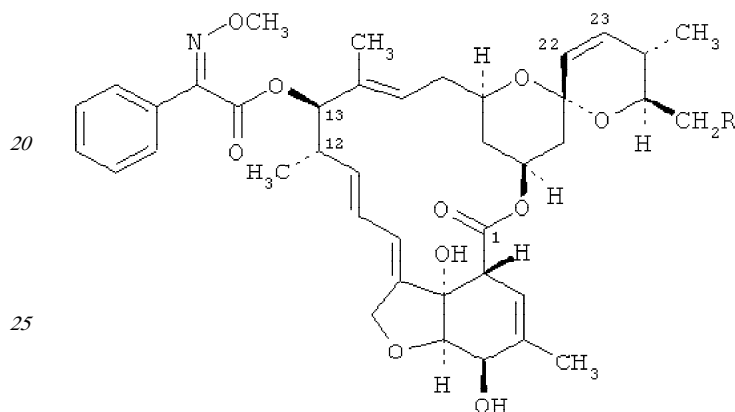
Другими предпочтительными макроциклическими лактонами являются производные авермектина, в которых положение C-13 лактонового цикла замещено группой на основе сложного эфира, такие как латидектин:



составляющая часть A3=R=CH₂CH₃,

составляющая часть A4=R=CH₃; или

лепимиктин:



R=CH₂CH₃ (основная составляющая часть),

R=CH₃ (меньшая составляющая часть).

Такие производные на основе эфиров также можно рассматривать как промежуточные соединения, которые можно превратить в соединения типа милбемицина гликозилированием по существу свободного -ОН в положении С-13.

Такие превращения можно осуществить методами органического синтеза, хорошо известными в уровне техники, см., например, «Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition)», Greene & Wuts, Wiley-Interscience (1999); «Preparative Carbohydrate Chemistry», edited by Stephen Haenessian, Marcel-Dekker, Inc. (1997); «Monosaccharides - Their Chemistry and Their Roles in Natural Products», Collins & Ferrier, John Wiley & Sons (1995).

Например, отщепление сложноэфирных групп от латидектина и лепимектина и гликозилирование 2,6-дидезокси-3-О-метил-4-О-(2,4,6-тридезокси-3-О-метил-4-метиламино-α-L-ликсогексапиранозил)-α-L-арабиногексапиранозидом приводит к гомологу и изомеру эмаектина, соответственно.

Также рассматриваются, где это приемлемо, фармацевтически или ветеринарно приемлемые соли присоединения кислот или оснований активных соединений, описанных в данном описании. Термин «кислота» рассматривает все фармацевтически или ветеринарно приемлемые неорганические или органические кислоты.

Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, такие как бромоводородная и хлороводородная кислоты, серная кислота, фосфорные кислоты и азотная кислота. Органические кислоты включают все фармацевтически или ветеринарно приемлемые алифатические, алициклические и ароматические карбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты,

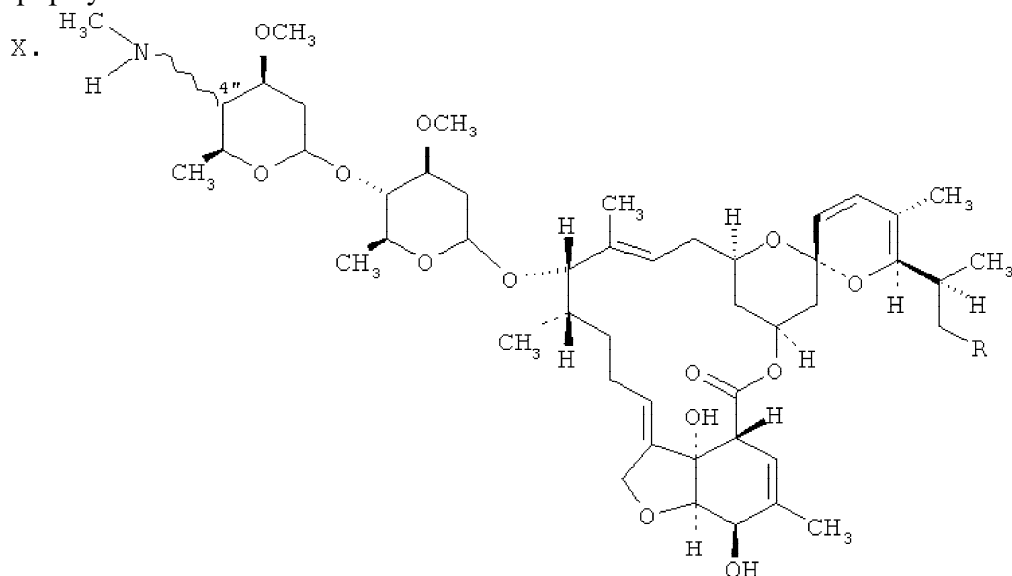
трикарбоновые кислоты и жирные кислоты. Предпочтительными кислотами являются линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные C_1 - C_{20} алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно являются замещенными галогеном или гидроксильными группами, или C_6 - C_{20} ароматические карбоновые кислоты.

Примерами таких кислот являются угольная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валериановая кислота, α -гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту и малеиновую кислоту.

Примером трикарбоновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически или ветеринарно приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты с 2-24 атомами углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, втор-бутировую кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту и лактобионовую кислоту.

Термин «основание» рассматривает все фармацевтически или ветеринарно приемлемые неорганические или органические основания. Соли присоединения таких оснований включают, например, соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, такие как соли лития, калия, магния или кальция. Соли присоединения органических оснований включают соли обычных углеводородных и гетероциклических аминов, которые включают, например, соли морфолина и пиперидина.

Предпочтительные соли для эмаектина включают соли минеральных кислот, такие как гидрохлориды, нитраты, сульфаты, фосфаты, и органических кислот, такие как тартраты и малаты. Особенно предпочтительными солями являются соли формулы



где

R представляет собой водород или метил; и

X представляет собой

а) бензойную кислоту,
 б) бензойную кислоту, замещенную одним, двумя или тремя заместителями,
 выбранными из группы, состоящей из

галогена (Cl, Br, F, I),

гидроксила,

карбоксила,

(C₁-C₆)-алкила и

(C₁-C₆)-алкоксила,

с) бензолсульфоновую кислоту,

д) лимонную кислоту,

е) фосфорную кислоту,

ф) винную кислоту или

г) малеиновую кислоту.

Для химического получения продуктов по изобретению специалист в данной области техники рассматривается как имеющий право использовать, среди прочего, сведения, содержащиеся в «Chemical Abstracts», и документах, которые там цитированы.

Введение композиций по изобретению может быть прерывающимся во времени и осуществляться ежедневно, еженедельно, ежемесячно, раз в два месяца, раз в квартал или даже на протяжении более длительного времени. Период времени между обработками зависит от таких факторов, как паразит(ы), от которого(ых) лечат, степень заражения, тип млекопитающего или птицы и окружающей среды, в которой они пребывают. Определение конкретного периода введения в определенной ситуации в компетенции специалиста.

Жидкие наружные композиции по изобретению типично включают простой эфир гликоля и усилитель стабильности и могут быть получены посредством растворения активного(ых) ингредиента(ов) в простом эфире гликоля. В других воплощениях кроме простого эфира гликоля можно использовать другую фармацевтически или ветеринарно приемлемую среду. Такие композиции будут изменяться в отношении массы лечебного средства в комбинации, в зависимости от вида животного-хозяина, которое лечат, тяжести и типа инфекции и массы тела хозяина. Соединения можно вводить известными способами постоянно, в частности, для профилактики.

Определение конкретной схемы введения препаратов для конкретного хозяина и паразита находится в компетенции специалиста.

Изобретение также относится к такому способу с лечебной целью, предполагаемому для лечения и предупреждения паразитоза с вызывающими заболевание последствиями.

Простой эфир гликоля в композициях по изобретению преимущественно будет присутствовать в количестве, эффективном для улучшения растворения одного или нескольких активных средств. Например, в некоторых воплощениях композиция по изобретению включает простой эфир гликоля в количестве примерно 30-85%, мас./об., таких как примерно 50-75%, мас./об., или 60-75%, мас./об. В других воплощениях количество простого эфира гликоля будет составлять примерно 30-45%, мас./об., примерно 40-55%, мас./об., примерно 50-65%, мас./об., примерно 55-70%, мас./об., примерно 70-85%, мас./об. В других воплощениях количество простого эфира гликоля будет составлять примерно 55%, мас./об., примерно 60%, мас./об., примерно 65%, мас./об., примерно 70%, мас./об., примерно 75%, мас./об. Количество простого эфира гликоля, как правило, будет оптимизировано для улучшения растворения нужного количества активного средства в композиции. Например, в некоторых воплощениях

активное средство представляет собой ивермектин в количестве примерно 0,5%, мас./об., и количество простого эфира гликоля в композиции составляет примерно 70%, мас./об. В других воплощениях активное средство представляет собой ивермектин в количестве примерно 0,5%, мас./об., и количество простого эфира гликоля в композиции составляет примерно 65%, мас./об.

В других воплощениях композиция включает два активных средства, например, ивермектин в количестве примерно 0,5%, мас./об., и клорсулон в количестве примерно 17,5%, мас./об., и простой эфир гликоля присутствует в количестве примерно 65-70%, мас./об. В некоторых композиция по изобретению включает макролид, такой как ивермектин или эприномектин, в количестве от примерно 0,5%, мас./об., до примерно 1,5%, мас./об., и трематоцид, такой как клорсулон в количестве от примерно 4%, мас./об., до примерно 20%, мас./об., и простой эфир гликоля присутствует в количестве примерно 35-85%, мас./об., примерно 40-45%, мас./об., примерно 55-60%, мас./об., или примерно 65-70%, мас./об.

В других воплощениях будет выгодным увеличение или уменьшение количества простого эфира гликоля для улучшения растворения активного средства, растворяемого в нем. Например, композицию, включающую 65%, мас./об., простого эфира гликоля, такого как монометиловый эфир дипропиленгликоля, можно модифицировать до содержания большего количества простого эфира гликоля, такого как, например, 70%, мас./об., для улучшения растворения активного средства, растворяемого в нем.

В других воплощениях композиция по изобретению включает более одного простого эфира гликоля.

В других воплощениях в композицию для улучшения растворения активного средства добавляют эфир жирной кислоты, такой как дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля.

Вообще, растворители будут использоваться соразмерно концентрации обсуждаемых соединений и их растворимости в растворителе.

В дополнение к улучшению растворения активного средства, системы растворителей по изобретению могут включать усилители стабильности, которые повышают стабильность активного средства в композиции. Примеры усилителей стабильности включают глицеролформаль и полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 200). Количество усилителя стабильности, присутствующего в композиции по изобретению, может быть небольшим, таким как примерно 5%, мас./об., или меньше (например, 1,5%, мас./об.). В других воплощениях усилитель стабильности будет присутствовать в количестве примерно 5-15%, мас./об., таких как, например, 15%, мас./об. В других воплощениях повышенной стабильности активного средства можно достичь путем добавления усилителя стабильности в количестве более 25%, мас./об. Растворы по изобретению, которые преимущественно являются масляными, кроме простого эфира гликоля могут содержать разбавитель или среду и также растворитель (органический растворитель) для активного(ых) средства(средств).

Органические растворители, которые можно использовать в изобретении, включают ацетилтрибутилцитрат, эфиры жирных кислот, такие как диметиловый эфир, диизобутиладипат, ацетон, ацетонитрил, бензиловый спирт, бутилдигликоль, диметилацетамид, диметилформамид, н-бутиловый эфир диэтиленгликоля, этанол, изопропанол, метанол, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометилацетамид, монометиловый эфир дипропиленгликоля, жидкие полоксиэтиленгликоли, пропиленгликоль, 2-пирролидион, в частности, N-

метилпирролидон, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, этиленгликоль и диэтилфталат или смеси, по меньшей мере, двух таких растворителей.

Кроме того, можно назвать, в частности,

растительные масла, такие как соевое масло, арахисовое масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, виноградное масло, подсолнечное масло и т.д.; минеральные масла, такие как вазелин, парафин, силикон и т.д.;

алифатические или циклические углеводороды или, с другой стороны, например, среднецепные (в частности, C_8 - C_{12}) триглицериды.

Дополнительно можно добавить смягчающий и/или способствующий растеканию и/или пленкообразующий агент, причем такой агент выбирают, в частности, из

поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов, сополимеров винилацетата и винилпирролидона, полэтиленгликолей, бензилового спирта, маннита, глицерина, сорбита, полиоксиэтиленированных эфиров сорбитана; лецитина, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, силиконовых масел, полидиорганосилоксановых масел, в частности, полидиметилсилоксановых (PDMS) масел, например, масел, содержащих силанольные функциональные группы, или масла 45V2,

анионогенных поверхностно-активных веществ, таких как стеараты щелочных металлов, в частности стеараты натрия, калия или аммония; стеарата кальция, стеарата триэтаноламина; абьетата натрия; алкилсульфатов, в частности, лаурилсульфата натрия и цетилсульфата натрия; додецилбензолсульфоната натрия, диоктилсульфосукцината натрия; жирных кислот, в частности, полученных из кокосового масла,

катионогенных поверхностно-активных веществ, таких как водорастворимые соли четвертичного аммония формулы $N^+R'R''R'''$, Y^- , в которых радикалы R представляют собой необязательно гидроксильные углеводородные радикалы, и Y^- представляет собой анион сильной кислоты, такой как галогенид-, сульфат- и сульфонатанионы; среди катионогенных поверхностно-активных веществ, которые можно использовать, находятся бромид цетилтриметиламмония, соли аминов формулы $N^+R'R''R'''$, в которых радикалы R представляют собой необязательно гидроксильные углеводородные радикалы; среди катионогенных поверхностно-активных веществ, которые можно использовать, находится гидрохлорид октадециламина,

неионогенных поверхностно-активных веществ, таких как сложные эфиры сорбитана, которые необязательно являются полиоксиэтиленированными, в частности, полисорбата 80, полиоксиэтиленированных простых алкилэфиров; полиоксиэтиленированных жирных спиртов, таких как простой полиоксипропиленстирольный эфир; полиэтиленгликольстеарата, полиоксиэтиленированных производных касторового масла, полиэфиров глицерина, полиоксиэтиленированных жирных спиртов, полиоксиэтиленированных жирных кислот, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида, амфотерных поверхностно-активных веществ, таких как замещенные лаурилсодержащие соединения бетаина; или смесей, по меньшей мере, двух таких агентов.

Умягчитель можно использовать в пропорции от 0,1 до 10%, в частности, от 0,25 до 5 об. %.

Предметом настоящего изобретения также является способ уничтожения паразитов, таких как печеночные двуустки, у крупного рогатого скота и овец с использованием непосредственно наносимого на кожу раствора по настоящему изобретению, с тем,

чтобы получить длительную и в широком спектре эффективность, причем раствор наносят на спину животного, предпочтительно, вдоль линии спины, в одном или нескольких местах.

5 Согласно первому воплощению способ состоит в применении раствора к животным на пастбище и/или до того, как они достигнут пастбища, причем применение предпочтительно повторяют каждый месяц, предпочтительно, каждые два месяца.

10 Согласно второму воплощению, способ состоит в применении раствора к животным до того, как они прибудут на «откормочную площадку», причем возможно, что такое применение является последним перед убоем животных.

Способ также может состоять в комбинации таких двух воплощений, а именно, за первым следует второе.

15 Во всех случаях эффективность преимущественно позволяет прекратить любое применение за 1-3 месяца до убоя, в частности, между 1,5 и 2,5 месяцами, предпочтительно, примерно за два месяца до убоя.

Растворы по изобретению можно применять с использованием средств, известных самих по себе, таких как использование опрыскивателя или бутыль с делениями.

20 В некоторых воплощениях органический растворитель для жидкой среды-носителя будет иметь диэлектрическую постоянную между примерно 10 и примерно 35, предпочтительно, между примерно 20 и примерно 30, причем содержание такого растворителя во всей композиции предпочтительно представляет остаток до 100% композиции. Выбор подходящего растворителя на основании указанных параметров находится в пределах компетенции специалиста.

В некоторых воплощениях органический соразтворитель для жидкой среды-носителя имеет температуру кипения ниже примерно 100°C, предпочтительно, ниже примерно 80°C, и будет иметь диэлектрическую постоянную между примерно 10 и 30 примерно 40, предпочтительно, между примерно 20 и примерно 30; такой соразтворитель может выгодно присутствовать в композиции по изобретению при массовом отношении (мас./мас.) к растворителю между примерно 1/15 и примерно 1/2; соразтворитель является летучим для того, чтобы действовать, в частности, как промотор сушки, и смешивается с водой и/или растворителем. И вновь выбор 35 подходящего растворителя на основании таких параметров находится в компетенции специалиста.

Органический растворитель для жидкого носителя включает обычно используемые органические растворители, известные в уровне техники получения препаратов. Такие 40 растворители можно найти, например, в Remington Pharmaceutical Sciences, 16th Edition (1986). Такие растворители включают, например, ацетон, этилацетат, метанол, этанол, изопропанол, диметилформамид, дихлорметан или моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол). В такие растворители можно добавлять различные эксципиенты согласно характеру нужных фаз, такие как C₈-C₁₀ 45 каприловый/каприновый триглицерид (эстазан или миглиол 812), олеиновая кислота или пропиленгликоль.

Жидкий носитель также может включать микроэмульсию. Микроэмульсии также хорошо подходят в качестве жидкой среды-носителя. Микроэмульсии представляют 50 собой четверные системы, включающие водную фазу, масляную фазу, поверхностно-активное вещество и совместное поверхностно-активное вещество. Они представляют собой светопроницаемые и изотропные жидкости.

Микроэмульсии состоят из стабильных дисперсий микрокапель водной фазы в

масляной фазе или наоборот - из микрокапель масляной фазы в водной фазе. Размер таких микрокапель менее 200 нм (для эмульсий 1000-100000 нм). Межфазная пленка состоит из чередующихся молекул поверхностно-активного вещества (SA) и совместного поверхностно-активного вещества (Co-SA), что, за счет снижения

межфазного натяжения, позволяет микроэмульсии формироваться спонтанно. Масляная фаза, в частности, может быть образована из минеральных или растительных масел, из ненасыщенных полиглицозирированных глицеридов или из триглицеридов, или, с другой стороны, из смесей таких соединений. Масляная фаза предпочтительно включает триглицериды, и предпочтительнее, среднецепные триглицериды, например, C₈-C₁₀ каприловый/каприновый триглицерид. Масляная фаза будет представлять, в частности, от примерно 2 до примерно 15%, определеннее, от примерно 7 до примерно 10%, предпочтительно, от примерно 8 до примерно 9%, об./об., микроэмульсии.

Водная фаза, включает, например, воду или производные гликолей, таких как пропиленгликоль, простые эфиры гликолей, полиэтиленгликоли или глицерин. Пропиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и моноэтиловый эфир дипропиленгликоля являются особенно предпочтительными. Как правило, водная фаза будет представлять долю в микроэмульсии от примерно 1 до примерно 4%, об./об.

Поверхностно-активные вещества для микроэмульсии включают моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир дипропиленгликоля, полиглицозирированные C₈-C₁₀ глицериды или полиглицерил-6-диолеат. Кроме таких поверхностно-активных веществ совместные поверхностно-активные вещества включают короткоцепные спирты, такие как этанол и пропанол.

Некоторые соединения являются обычными для трех компонентов, обсуждаемых выше, например, водной фазы, поверхностно-активного вещества и совместного поверхностно-активного вещества. Однако использование различных соединений для каждого компонента таких композиций находится в компетенции специалиста.

Отношение совместного поверхностно-активного вещества к поверхностно-активному веществу будет составлять предпочтительно от примерно 1/7 до примерно 1/2. В микроэмульсии будет присутствовать предпочтительно от примерно 25 до примерно 75%, об./об., поверхностно-активного вещества и от примерно 10 до примерно 55%, об./об., совместного поверхностно-активного вещества.

Подобным образом, сорастворители также хорошо известны работающим в области получения препаратов. Предпочтительными сорастворителями являются сорастворители, промотирующие сушку, и включают, например, абсолютный этанол, изопропанол (2-пропанол) или метанол.

Ингибиторы кристаллизации, которые можно использовать в изобретении, включают

- поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит или полиоксиэтиленированные эфиры сорбитана; лецитин или натрийкарбоксиметилцеллюлозу; или акриловые производные, такие как метакрилаты и другие,

- анионогенные поверхностно-активные вещества, такие как стеараты щелочных металлов, в частности стеарат натрия, калия или аммония; стеарат кальция или стеарат триэтаноламина; абиетат натрия; алкилсульфаты, в частности, лаурилсульфат

натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты, в частности, полученные из кокосового масла,

- катионогенные поверхностно-активные вещества, такие как водорастворимые соли четвертичного аммония формулы $N^+R'R''R'''$, Y^- , в которых радикалы R представляют собой идентичные или различные необязательно гидроксильные углеводородные радикалы, и Y^- представляет собой анион сильной кислоты, такой как галогенид-, сульфат- и сульфонатанионы; одним из катионогенных поверхностно-активных веществ, которые можно использовать, является бромид цетилтриметиламмония,

- соли аминов формулы $N^+R'R''$, в которых радикалы R представляют собой идентичные или различные необязательно гидроксильные углеводородные радикалы; одним из катионогенных поверхностно-активных веществ, которые можно использовать, является гидрохлорид октадециламина,

- неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как необязательно полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана, в частности, полисорбат 80, или полиоксиэтиленированные простые алкилэфиры; полиэтиленгликольстеарат, полиоксиэтиленированные производные кастрового масла, полиэфиры глицерина, полиоксиэтиленированные жирные спирты, полиоксиэтиленированные жирные кислоты или сополимеры этиленоксида и пропиленоксида,

- амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как замещенные лаурилсодержащие соединения бетаина,

- или, предпочтительно, смеси, по меньшей мере, двух соединений, указанных выше.

В особенно предпочтительном воплощении будет использоваться пара ингибиторов. Такие пары включают, например, комбинацию пленкообразующего вещества полимерного типа и поверхностно-активного вещества. Такие вещества будут выбираться, в частности, из соединений, указанных выше как ингибиторы кристаллизации.

Особенно предпочтительные пленкообразующие вещества полимерного типа включают

- поливинилпирролидон различных сортов,
- поливиниловые спирты и
- сополимеры винилацетата и винилпирролидона.

Особенно предпочтительные поверхностно-активные вещества включают вещества из числа неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно, полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана и, в частности, полисорбаты различных сортов, например, полисорбат 80.

Пленкообразующее вещество и поверхностно-активное вещество могут включаться, в частности, в схожих или идентичных количествах в пределах общего количества ингибитора кристаллизации, указанного в другом разделе.

Пара, составленная таким образом, предоставляет обеспечение заслуживающим внимания способом задач отсутствия кристаллизации на шерстяном покрове и поддержания ухоженного вида шерсти, иными словами, без склонности к слипанию или к слипшейся по виду, несмотря на высокую концентрацию активного материала.

Особенно предпочтительными антиокислителями являются антиокислители, обычные в уровне техники, которые включают, например, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, пропилгаллат, тиосульфат натрия или смесь не более двух из

них.

Адьюванты композиции, обсуждаемые выше, хорошо известны работающим в данной области техники и могут быть получены коммерчески или известными методами. Такие концентрированные композиции, как правило, получают простым смешиванием составляющих частей, указанных выше; преимущественно, начальной стадией является смешивание активного материала с основным растворителем, и затем добавляют остальные ингредиенты или адьюванты.

Данное изобретение также относится к применению, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) и, по меньшей мере, одного соединения типа (B), определение которому дано выше, при получении композиции, описанной выше.

Другие преимущества и особенности изобретения станут очевидны при прочтении последующего описания, данного в виде примеров, не являющихся ограничительными.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Пример 1. Композиция

Проводят эксперимент для установления эффективной растворимости клорсулона и ивермектина при их объединении в определенных концентрациях. В экспериментах по растворимости действия осуществляют двукратно с намеченной концентрацией для того, чтобы оценить потенциал растворимости при возможном добавлении дополнительных эксципиентов для разбавления.

Начальная проверка растворимости показывает ряд растворителей со способностью солубилизировать активные ингредиенты в приблизительно 200% номинальной концентрации (суммированы в таблице 1). Кроме проверки растворов на прозрачность, образцы проверяют хроматографией на разложение после хранения (2 месяца при 25°C). Исследования ускоренного разложения показывают, что из двух активных соединений клорсулон является более стабильным, и поэтому ивермектин используют как первичный маркер показания стабильности продукта. Такие данные дают показатель совместимости эксципиентов.

Таблица 1		
ID образца	Растворитель/Смесь	Оценка
01	Глицеролформаль (GF)	Растворение при 10-мин обработке ультразвуком
02	Пропиленгликоль (PG)	Растворение при 15-мин обработке ультразвуком
04	N-Метилпирролидон	Растворение при 10-мин обработке ультразвуком
06	Пропиленкарбонат	Растворение при 10-мин обработке ультразвуком
08	Аркозоль DPM (ACS)	Растворение при 10-мин обработке ультразвуком
10	Тетрагликоль	Растворение при 15-мин обработке ультразвуком
11	Карбитол (транскутол) (CBT)	Растворение при 10-мин обработке ультразвуком
12	GF/PG 50:50	Растворение при 10-мин обработке ультразвуком
15	ПЭГ 200/CBT 60:40	Не растворяется после обработки ультразвуком, но растворяется со временем

Данные в таблице 2 относятся к % площади хроматограммы компонента ивермектина B_{ib}

Таблица 2		
Площадь ивермектина B _{ib} , %		
ID образца	Растворитель/Смесь	Площадь ивермектина, %
01	Глицеролформаль (GF)	96,1
02	Пропиленгликоль (PG)	80,8
04	N-Метилпирролидон	70,8
06	Пропиленкарбонат	Nil
08	Аркозоль DPM (ACS)	77,7

10	Тетрагликоль	86,1
11	Карбитол (транскутол) (СВТ)	71,4
12	GF/PG 50:50	95,6
15	ПЭГ 200/СВТ 60:40	92,6

5

Глицеролформаль в силу нового стабилизирующего действия включен в последующие композиции наряду с применением ингредиента миглоила 840 (дикаприлат/дикапринат гликоля).

10

Получают серию образцов небольшого объема (5-10 мл), включающих миглоил 840 и Глицеролформаль. Подробные сведения о таких композициях приводятся в таблице 6.

15

Образцы получают, помещая активный(е) ингредиент(ы) в 20-мл стеклянные флаконы с закручивающейся крышкой. Добавляют растворители/эксципиенты, и флакон встряхивают/подвергают обработке ультразвуком при комнатной температуре для растворения активного(ых) фармацевтического(их) ингредиента(ов) (API), и образцы гомогенизируют встряхиванием.

Получают более крупные партии (100 мл) композиций для использования в предварительных исследованиях стабильности.

20

В исследования композиций также включают эприномектин в той же конечной концентрации в продукте, что и ивермектин (0,5%, мас./об.). Композиции, показанные в таблице 3, проверяют на стабильность.

25

Таблица 3											
Обобщенные данные для проверки композиций на стабильность											
Композиция	Подробные данные о композициях										
	IVN	EPN	CLS	Карбитол	Аркозольв	PEG 200	GF	Миглоил 840	IPA	CAP	TEA
1	0,5	-	17,5	70	-	-	5	25	-	-	-
2	0,5	-	17,5	-	65	-	5	30	-	-	-
3	0,5	-	17,5	-	-	-	15	-	65	15	0,05
4	0,5	-	17,5	-	65	-	5	30	-	-	-
5	0,5	-	17,5	-	70	5	-	25	-	-	-
6	0,5	-	17,5	75	-	-	-	25	-	-	-
7	0,5	-	17,5	75	-	-	-	25	-	-	-
8	-	0,5	17,5	70	-	-	5	25	-	-	-
9	-	0,5	17,5	-	65	-	5	30	-	-	-

Карбитол = Транскутол

40

Таблица 4 показывает подробности данных по стабильности, полученных для композиций из таблицы 3.

45

Таблица 4										
Общие данные по стабильности										
Композиция №	CLS мг/г					IVN/EPN мг/г				
	Начальное	1М 50°C	2М 50°C	3М 50°C	% Изменение	Начальное	1М 50°C	2М 50°C	3М 50°C	% Изменение
1	144	148	140	146	1,5	4,03	3,89	3,81	3,79	-6,0
2	149	153	146	154	3,4	4,08	4,05	3,95	3,94	-3,4
3	176	175	181	175	-0,6	4,71	4,69	4,76	4,63	-1,7
4	151	151	154	155	2,8	4,01	4,00	4,03	4,01	0,0
5	148	151	144	150	1,6	4,09	3,76	3,75	3,78	-7,6
6	146	146	142	147	1,1	4,07	2,85	2,76	2,89	-29,0
7	145	146	142	149	3,1	4,04	2,03	1,90	2,03	-49,8
8	151	145	148	147	-2,6	4,29	4,10	4,18	3,86	-10,0

50

9	153	150	153	156	1,6	3,90	4,26	4,32	4,30	10,3
---	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------

Анализ приведенных данных показывает, что клорсулон значительно стабильнее во всех композициях. В партиях вместе с ивермектином эприномектин стабилизируется путем добавления глицеринацетата формальдегида. Кроме того, равнозначно новым является открытие, что ПЭГ обеспечивает некоторую стабильность композиции.

Композиции 1, 2 и 3 из таблицы 3 можно получить в подходящем количестве для предоставления продукта для исследования фармакокинетики (РК) и эффективности *in vivo*. Согласно такому исследованию образцы указанных композиций помещают в сосуды из ПЭВП (HPDE, полиэтилен высокой плотности) для проверки на стабильность при 30°C, 40°C и 50°C. Получают партии продукта (1L) согласно таблице 7 и проверяют с использованием разработанных аналитических методов, описанных ниже. Аналитические данные для указанных партий показаны на фигуре 1.

Данные испытания на стабильность для указанных партий, подробности в таблице 5, показывают, что после хранения на протяжении трех месяцев партии остаются стабильными при всех условиях хранения.

Исследование на стабильность образцов с ивермектином и клорсулоном, эффективность, РК												Таблица 5
Композиция №	Условия хранения	Ивермектин % мас./об.					Клорсулон % мас./об.					
		Начальное	1 месяц	2 месяца	3 месяца	% Изменение	Начальное	1 месяц	2 месяца	3 месяца	% Изменение	
1	30°C	0,496	0,489	0,490	0,492	0,2	17,36	17,15	17,32	17,35	-0,1	
	40°C		0,488	0,495	0,490	-1,2		17,46	17,46	17,55	1,1	
	50°C		0,490	0,495	0,491	-1,0		17,63	17,57	17,65	1,6	
2	30°C	0,500	0,494	0,472	0,492	-1,6	17,47	17,54	17,35	17,43	-0,2	
	40°C		0,492	0,499	0,494	-1,2		17,56	17,56	17,57	0,6	
	50°C		0,497	0,498	0,492	-1,6		17,02	17,51	17,96	2,8	
3	30°C	0,500	0,489	0,501	0,491	-1,8	17,21	16,73	17,46	17,43	1,3	
	40°C		0,485	0,494	0,490	-2,0		17,21	17,66	17,40	1,1	
	50°C		0,493	0,497	0,499	-0,2		16,84	17,76	17,61	2,3	

Таблица 6 отображает различные композиции с активным средством в простых эфирах гликолей, глицеринацетате формальдегида и миглоиле 840 (% , об./об.) (дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля).

Таблица 6. Различные композиции с активным (указанным) средством в миглиоле 840, глицеринацетале формальдегида и простых эфирах гликолей (% мас./об.)

Образец	Ивер-мектин (% масс./об.)	Клорсулон (%масс./об.)	Карбитол	Глицерол-формаль	Миглиол 840	Аркозольв	ПЭГ 200	PPG
1	-	35	70	5	25	-	-	-
2	-	17.5	70	5	25	-	-	-
3	-	35	64	4.8	31	-	-	-
4	-	35	47	3.1	50	-	-	-
5	-	32	50	2.9	46	-	-	-
6	-	15	32	35.3	34	-	-	-
7	-	35	55	5	40	-	-	-
8	-	35	-	5	50	45	-	-
9	1	35	65	5	30	-	-	-
10	1	35	65	10	25	-	-	-
11	-	35	-	5	30	65	-	-
12	-	32	50	4.5	36	-	-	9
13	-	32	50	4.5	36	-	9	-
14	-	35	75	5	20	-	-	-
15	-	35	70	-	25	-	5	-
16	1	35	-	-	25	70	5	-
17	0.5	17.5	70	5	25	-	-	-
18	0.5	17.5	70	5	25	-	-	-
19	0.5	17.5	-	5	30	65	-	-
20	0.5	17.5	-	5	30	65	-	-
21	0.5	17.5	-	-	25	70	5	-
22	0.5	17.5	75	-	25	-	-	-
23	0.5	17.5	75	-	25	-	-	-

PPG = пропиленгликоль, ПЭГ = полиэтиленгликоль

Образец	Эприно-мектин (%масс./об.)	Клорсулон (%масс./об.)	Карбитол	Глицерол-формаль	Миглиол 840	Арко-зольв	ПЭГ 200	PPG
1	-	35	70	5	25	-	-	-
2	-	17.5	70	5	25	-	-	-
3	-	35	64	4.8	31	-	-	-

Образец	Ивермектин (% масс./об.)	Клорсулон (%масс./об.)	IPA	Глицеролформаль	CAP	TEA
26	0,5	17,5	70	5	25	-

IPA = изопропиловый спирт, TEA = триэтиламин, CAP = патентованный ингредиент с цетостеарилэтилгексаноатом и изопропилмиристатом

Таблица 7 отображает композиции с различными комбинациями клорсулона и ивермектина, которые получают и используют в фармакокинетических исследованиях in vivo на крупном рогатом скоте. Результаты таких исследований фармакокинетики представлены на фигурах 2-5.

Таблица 7

Примеры композиций с ивермектином и клорсулоном

Композиция №	Группа обработки	Клорсулон (% мас./об.)	Ивермектин (% мас./об.)	Карбитол (% мас./об.)	Аркозольв (% мас./об.)	Глицеролформаль (% мас./об.)	Миглиоил 840 (% мас./об.)	IPA (% мас./об.)	Кродамол CAP (% мас./об.)	ТЕА (% мас./об.)
1	Группа 2	17,5	0,5	70	-	5	25	-	-	-
2	Группа 3	17,5	0,5	-	65	5	30	-	-	-
3 (контрольная композиция, схожая с жидкой наружной композицией IVOMEC)	Группа 4	17,5	0,5	-	-	15	-	65	15	0,05
Транскутол (Метил)карбитол = моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; Аркозольв DPM = монометиловый эфир дипропиленгликоля ТЕА = триэтиламин; IPA = изопропаноламин; Миглиоил 840 = дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля										

Также получают композиции с комбинациями эприномектина и клорсулона и используют в фармакокинетических исследованиях *in vivo* на крупном рогатом скоте. Такие композиции представлены в таблице 8.

Таблица 8

Примеры композиций с эприномектином и клорсулоном

Композиция №	Группа обработки	Клорсулон (% мас./об.)	Эприномектин (% мас./об.)	Карбитол (% мас./об.)	Глицеролформаль (% мас./об.)	Миглиоил 840 (% мас./об.)	ВНТ (% мас./об.)
1	Группа обработки 2	10	1,0	40	5	43	0,05
2	Группа обработки 3	10	0,5	58	5	25	0,05
3	Группа обработки 4	10	0,5	40	5	43	0,05

Исследования стабильности в отношении композиций из таблицы 8 показаны подробно в таблице 9.

Таблица 9. Стабильность образцов с эприномектином и клорсулоном РК

Композиция №	Условия хранения	Эприномектин % масс./об.					Клорсулон % масс./об.				
		Началь- ное	1 месяц	2 месяца	3 месяца	% Изменение	Началь- ное	1 месяц	2 месяца	3 месяца	% Изменение
1	30°C	1,013	1,007	1,014	0,999	-1,38	9,92	9,82	9,86	9,89	-0,30
	40°C		1,008	1,008	1,011	-0,20		9,88	9,92	9,83	-0,91
	50°C		1,012	1,018	1,001	-1,18		9,86	9,91	9,95	0,30
2	30°C	0,517	0,521	0,519	0,521	0,77	10,04	10,26	9,82	10,03	-0,10
	40°C		0,520	0,518	0,517	0,00		10,29	10,19	10,21	1,69
	50°C		0,519	0,521	0,517	0,00		10,30	10,16	10,07	0,30
3	30°C	0,510	0,507	0,509	0,505	-0,98	9,87	9,96	9,92	9,93	-0,41
	40°C		0,507	0,506	0,505	-0,98		9,97	9,89	9,97	1,01
	50°C		0,504	0,509	0,507	-0,59		9,99	9,98	10,00	1,32

Результаты исследований фармакокинетики in vivo в отношении эприномектина представлены на фигурах 6-7.

Кроме того, также похожим образом получают композиции с комбинациями

эприномектина и клорсулона с содержанием клорсулона менее 10%, мас./об., а именно, композиции с комбинациями эприномектина и клорсулона, в которых концентрация клорсулона составляет или 7,5%, мас./об., или 5%, мас./об.

Пример 2. Аналитическая методология

Для того, чтобы оценить стабильность композиций, разрабатывают аналитические методы (описанные ниже) для анализа каждого активного ингредиента и контроля любого разложения.

Анализ ивермектина и идентификация разложения

Такой анализ ВЭЖХ разрабатывают как независимый метод стандартизации, который включает объемное разбавление точно взвешенного количества эталонного материала и образца. Хроматографический метод включает изократическое элюирование и детекцию компонентов анализа с использованием рабочих параметров, приведенных ниже.

Таблица 10	
Параметр	Установка
Колонка	Монолитный оникс C18, 100×4,5 мм
Температура колонки	30°C
Подвижная фаза	100% (ацетонитрил:вода 70:30)
Скорость потока	1,0 мл/мин
Длина волны	246 нм
Объем впрыска	201,1 л
Время прогона	25 мин

Анализ клорсулона и идентификация разложения

Такой анализ ВЭЖХ разрабатывают как независимый метод стандартизации, который включает объемное разбавление точно взвешенного количества эталонного материала и образца. Хроматографический метод включает изократическое элюирование и детекцию компонентов анализа с использованием рабочих параметров, приведенных ниже.

Таблица 11	
Параметр	Установка
Колонка	Монолитный оникс C18, 100×4,5 мм
Температура колонки	25°C
Подвижная фаза	100% (ацетонитрил:вода 21:79)
Скорость потока	2,0 мл/мин
Длина волны	268 нм
Объем впрыска	2 мкл
Время прогона	20 мин

Для того, чтобы выявить возможное разложение компонентов, растворы активных компонентов подвергают усиленному разложению под воздействием кислой среды, щелочной среды и пероксида при повышенной температуре.

Образцы, содержащие ивермектин и клорсулон, получают в ацетонитриле и подвергают разложению под воздействием кислой среды (несколько капель фосфорной кислоты), щелочной среды (несколько капель 1 N раствора гидроксида натрия) и пероксида (небольшое количество трет-бутилпероксида или пероксида водорода). Образцы сначала анализируют на признаки разложения через несколько дней при температуре окружающей среды. Если по истечении такого времени признаки разложения отсутствуют, на образцы воздействуют дополнительно посредством хранения при 40°C.

Пример 3. Фармакокинетические данные

Ниже описаны метода анализа ВЭЖХ, которые используют для определения уровней ивермектина и клорсулона, соответственно, в плазме крупного рогатого скота, к которому применяют местно композиции с комбинациями указанных ивермектина и клорсулона (фигуры 2-5). Для ивермектина используют метод с внутренним стандартом с использованием авермектина В_{1а}, включающий экстракцию этилацетатом и дериватизацию посредством последовательного добавления триэтиламина и трифторуксусного ангидрида. Хроматографический метод включает изократическое элюирование и детекцию компонентов анализа с использованием рабочих параметров, показанных ниже.

Рабочие условия ВЭЖХ для анализа ивермектина В_{1а}

Анализ ивермектина В _{1а} и авермектина В _{1а}		Таблица 12
Способ элюирования	Изократический	
Подвижная фаза	Ацетонитрил : тетрагидрофуран : вода	
	MilliQ	
	(56:30:14)	
Скорость потока	1,6 мл/мин	
Объем впрыска образца	5-10 мкл	
Длина волны детекции (флуоресценция)	470 нм	
Длина волны возбуждения (флуоресценция)	360 нм	
Время прогона	Приблизит. 10 мин	
Время элюирования (авермектин В _{1а} IS)	3,95-4,74 мин	
Время элюирования (ивермектин В _{1а})	5,77-7,18 мин	

Для клорсулона используют способ с внутренним стандартом фенацетином, включающий экстракцию ацетонитрилом. Хроматографический метод включает изократическое элюирование и детекцию компонентов анализа с использованием рабочих параметров, указанных ниже.

Рабочие условия ВЭЖХ для анализа клорсулона

Анализ клорсулона и фенацетина		Таблица 13
Способ элюирования	Изократический	
Скорость потока	1,6 мл/мин	
Подвижная фаза	Ацетонитрил : буфер 0,1 М двухосновного фосфата калия, pH 7, в воде MilliQ (3:7)	
Объем впрыска образца	5-10 мкл	
Длина волны детекции (γ поглощения)	265 нм	
Время прогона	10 мин	
Время элюирования (внутренний стандарт фенацетин)	4,29-5,18 мин	
Время элюирования (клорсулон)	5,91-7,69 мин	

Фармакокинетические данные, соответствующие клорсулону, представлены на фигурах 2-3. Из полученных результатов оказывается, что клорсулон из каждой из жидких наружных композиций (17,5%, мас./об., клорсулона) биодоступен значительно лучше, чем из коммерческой композиции для инъекций IVOMEC Plus (2%, мас./об., клорсулона). Такие результаты предполагают, что клорсулон адекватно адсорбируется из таких композиций после местного нанесения, и что можно легко достигнуть трематодной активности. Кроме того, в некоторых воплощениях концентрацию клорсулона можно снизить до 10% или 5%, мас./об., что весьма благоприятно для возможного выравнивания величин.

Фармакокинетические данные, соответствующие ивермектину, представлены на фигурах 4-5. Биодоступность ивермектина можно повысить, повышая количество ивермектина в композиции по изобретению, например, путем удвоения количества ивермектина от 0,5%, мас./об., до примерно 1,0%, мас./об. В других воплощениях биодоступность ивермектина можно повысить, повышая количество до примерно 0,75%, мас./об.

Также получают фармакокинетические данные для композиций с эприномектином, представленных в таблице 8. Такие данные представлены на фигурах 6-7. При повышении до примерно 1,0%, мас./об., наблюдаемая средняя AUC для эприномектина в плазме (D 0-14) выше для композиции группы 2 (1,0%, мас./об., эприномектина) по сравнению с коммерческой жидкой наружной композицией EPRINEX PO (0,5%, мас./об., эприномектина). Такие результаты показывают, что путем увеличения концентрации макролида, в данном случае концентрации эприномектина до примерно 1,0%, мас./об., можно повысить биодоступность макролида (эприномектина в приведенных результатах). Таким образом, как и в случае с ивермектином, обсуждаемым выше, биодоступность эприномектина можно повысить, повышая количество эприномектина в композиции по изобретению, например, путем удвоения количества, как это сделано в композиции 1, используемой в исследованиях фармакокинетики, результаты которых приводятся на фигурах 6-7. В других воплощениях биодоступность эприномектина можно повысить, повышая количество до примерно 0,75%, мас./об.

Пример 4. Терапевтическая эффективность против взрослых печеночных двуусток у крупного рогатого скота

Проводят исследование для оценки эффективности против вызванных заражений зрелой *Fasciola hepatica* и взрослыми желудочно-кишечными нематодами у крупного рогатого скота, обработанного (день 0) композицией для местного нанесения с эприномектином (1,0%, мас./об.) плюс клорсулон (10%, мас./об.). Используют восемнадцать здоровых особей крупного рогатого скота в возрасте от 6 до 12 месяцев и массой 200-300 кг. Животные не имели нематод и трематод перед началом экспериментальных заражений паразитами, указанными в таблице 14.

Таблица 14		
Вид	Число заражающих личинок	День инокуляции
<i>Fasciola hepatica</i>	400-500	-98
<i>Trichostrongylus axei</i>	10,000-20,000	-21
<i>Cooperia punctata</i>	10,000-20,000	-28
<i>Cooperia oncophora/surnabada</i>	10,000-20,000	-21
<i>Nematodirus helvetianus</i>	3,000-5,000	-28
<i>Ostertagia ostertagi/lyrata</i>	10,000-20,000	-28

Животных произвольно распределяют или в контрольную группу без обработки или в группу обработки (1 мл/10 кг массы тела) на основании оценки массы тела перед обработкой.

Плазму для анализов концентрации эприномектина и клорсулона собирают в дни - 1, 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14 и 21. Полученные результаты представлены на фигурах 8-9.

Животных умерщвляют в день 21 для извлечения паразитов (печень: общее число *Fasciola*; сычуг: 10% аликвота; вымоченный сычуг: 10% аликвота; тонкая кишка: 10% аликвота).

Результаты. Число трематод через 21 день после обработки (если применимо)

Таблица 15

Группа	Повторность	Fasciola hepatica
1	1	166
Контроль,	2	223
5 без обработки	3	50
	4	47
	5	76
	6	57
	7	29
10	8	127
	9	159
Среднее геометрическое		84,77
2	1	0
Эприномектин, 1%, мас./об.	2	0
15 клорсулон, 10%, мас./об.	3	0
1 мл/10 кг массы тела,	4	2
местно, только в день 0	5	0
	6	0
	7	29
20	8	0
	9	1
Среднее геометрическое		0,22
Эффективность		99,74%

Полученные результаты дают пример композиции по изобретению, которая, при местном применении к крупному рогатому скоту, инфицированному нематодами и печеночными двуустками, неожиданно обеспечивает адекватные уровни обоих активных средств, достаточные для борьбы с указанными паразитами. Композиция не только стабильна, но также обеспечивает применимую и удобную местную дозировку, которая, нанесенная наружно в виде жидкости на спины особей крупного рогатого скота, обеспечивает адекватные уровни в плазме двух химически различных соединений для борьбы с рядом эндопаразитов, включая трематод и нематод.

Приведенное выше описание изобретения предназначено для пояснения, но не для ограничения. Различные изменения или модификации в воплощениях, описанных в описании, могут осуществляться специалистами в данной области техники. Они могут осуществляться без отхода от объема и сущности изобретения.

Формула изобретения

1. Ветеринарная жидкая наружная композиция для местного трансдермального лечения или профилактики паразитарных инфекций, включающая:

- (a) эффективное количество клорсулона;
- (b) макроциклический лактон, выбранный из ивермектина или эприномектина;
- (c) простой эфир гликоля;
- 45 (d) дикаприлат/дикапринат пропиленгликоля, стеарилстеарат, пальмитат и миристат;
- (e) усилитель стабильности, представляющий собой глицеролформаль или полиэтиленгликоль (ПЭГ), выбранный из группы, состоящей из ПЭГ 200, тетрагликоля и пропиленгликоля.

2. Ветеринарная жидкая наружная композиция по п.1, в которой глицеролформаль присутствует в количестве около 5% мас./об. или меньше.

3. Ветеринарная жидкая наружная композиция по п.1, в которой простой эфир

гликоля выбран из группы, состоящей из моноэтилового эфира диэтиленгликоля и монометилового эфира дипропиленгликоля, моноэтилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира пропиленгликоля, дибутилового эфира этиленгликоля, моногексилового эфира этиленгликоля, монофенилового эфира этиленгликоля, диэтилового эфира диэтиленгликоля, монобутилового эфира диэтиленгликоля, дибутилового эфира диэтиленгликоля и моногексилового эфира диэтиленгликоля.

4. Ветеринарная жидкая наружная композиция по любому из пп.1-3, в которой макроциклический лактон представляет собой ивермектин или эприномектин.

5. Применение ветеринарной жидкой наружной композиции по любому из пп.1-4 для местного трансдермального лечения или профилактики паразитарных инфекций у животных.

Аналитические данные для композиций с ивермектином и клорсулоном в случае исследования фармакокинетики/эффективности

Композиция 1			
Объем партии 1 литр			
Параметр	Требование	Способ	Результат
Внешний вид	Прозрачная соломенно -желтая жидкость, свободная от какого-либо постороннего вещества	Визуальный	Прозрачная соломенно-желтая жидкость, свободная от какого-либо постороннего вещества
Анализ клорсулона	16,6 - 18,4%, мас./об.	Как описано в примере 2	17,4%, мас./об.
Анализ ивермектина	0,475 - 0,525%, мас./об.	Как описано в примере 2	0,496%, мас./об.
Относительная плотность при 20 °C)	1,045 - 1,065	Пикнометр	1,051

Фиг. 1

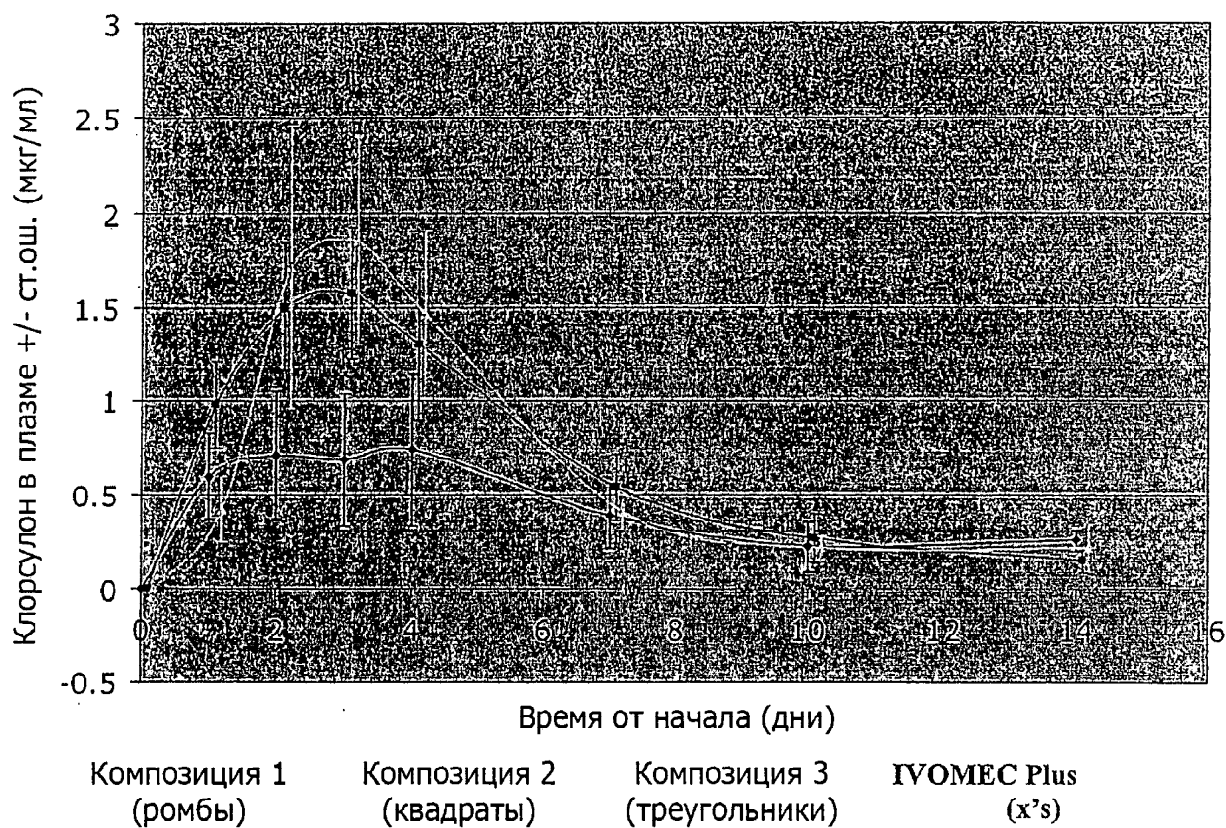
Композиция 2			
Объем партии 1 литр			
Параметр	Требование	Способ	Результат
Внешний вид	Прозрачная соломенно -желтая жидкость, свободная от какого-либо постороннего вещества	Визуальный	Прозрачная соломенно -желтая жидкость, свободная от какого-либо постороннего вещества
Анализ клорсулона	16,6 - 18,4%, мас./об.	Как описано в примере 2	17,5%, мас./об.
Анализ ивермектина	0,475 - 0,525%, мас./об.	Как описано в примере 2	0,500%, мас./об.
Относительная плотность при 20 °C)	1,025 - 1,045	Пикнометр	1,030

Фиг. 1 (продолжение)

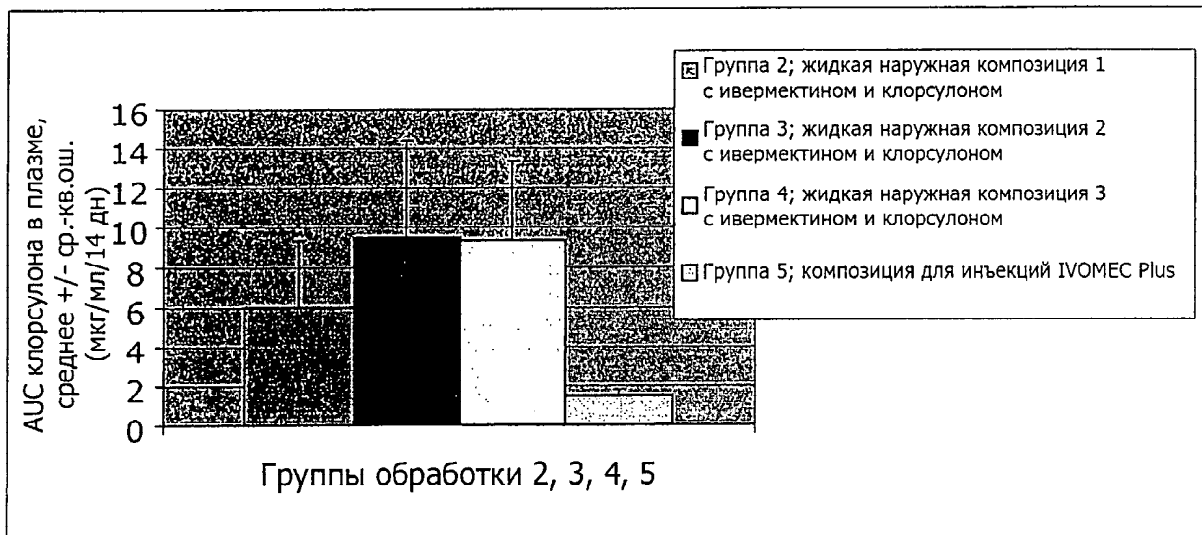
Композиция 3			
Объем партии 1 литр			
Параметр	Требование	Способ	Результат
Внешний вид	Прозрачная соломенно-желтая жидкость, свободная от какого-либо постороннего вещества	Визуальный	Прозрачная соломенно-желтая жидкость, свободная от какого-либо постороннего вещества
Анализ клорсулона	16,6 - 18,4%, мас./об.	Как описано в примере 2	17,2%, мас./об.
Анализ ивермектина	0,475 - 0,525%, мас./об.	Как описано в примере 2	0,500%, мас./об.
Относительная плотность при 20 °C)	0,965 - 0,985	Пикнометр	0,970

ФИГ. 1 (продолжение)

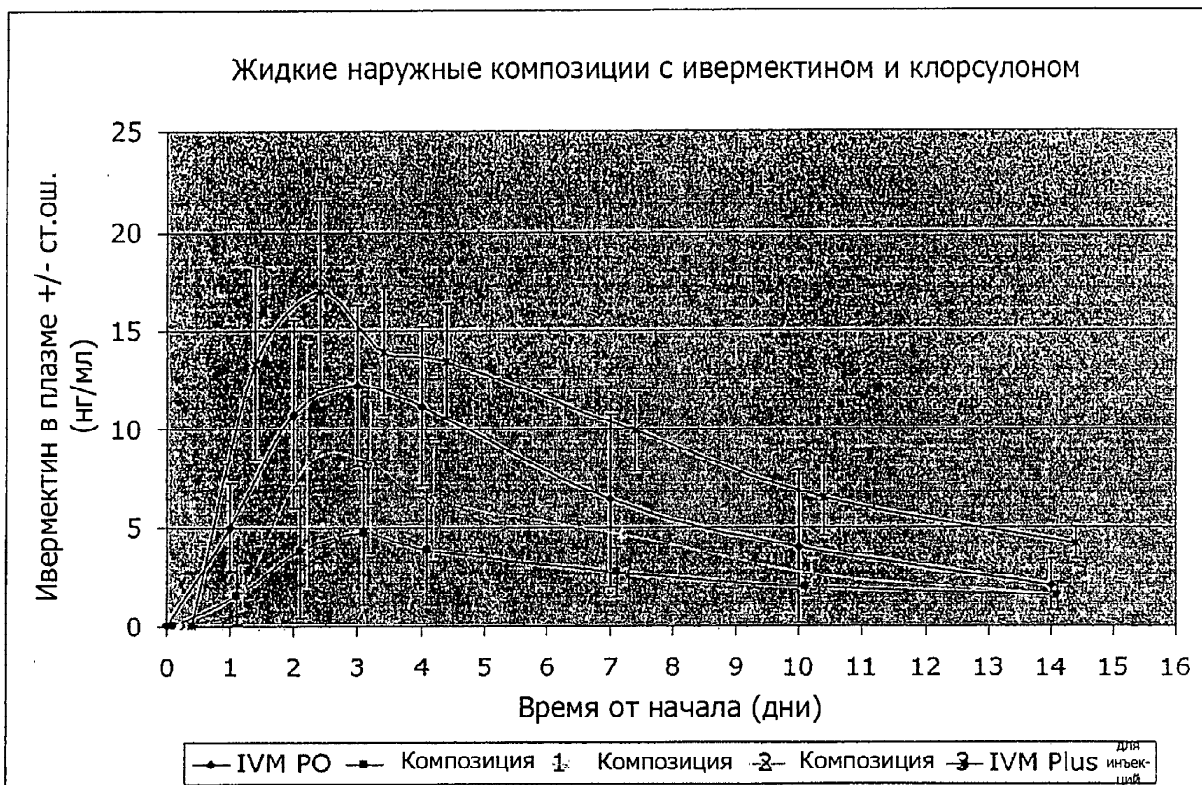
Жидкие наружные композиции с ивермектином и клорсулоном



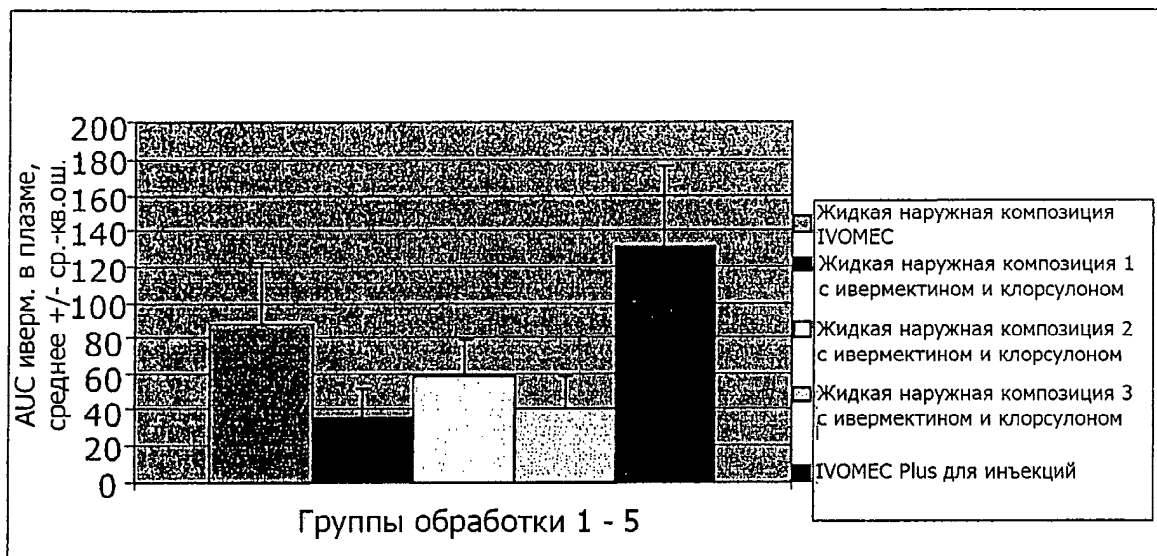
ФИГ. 2



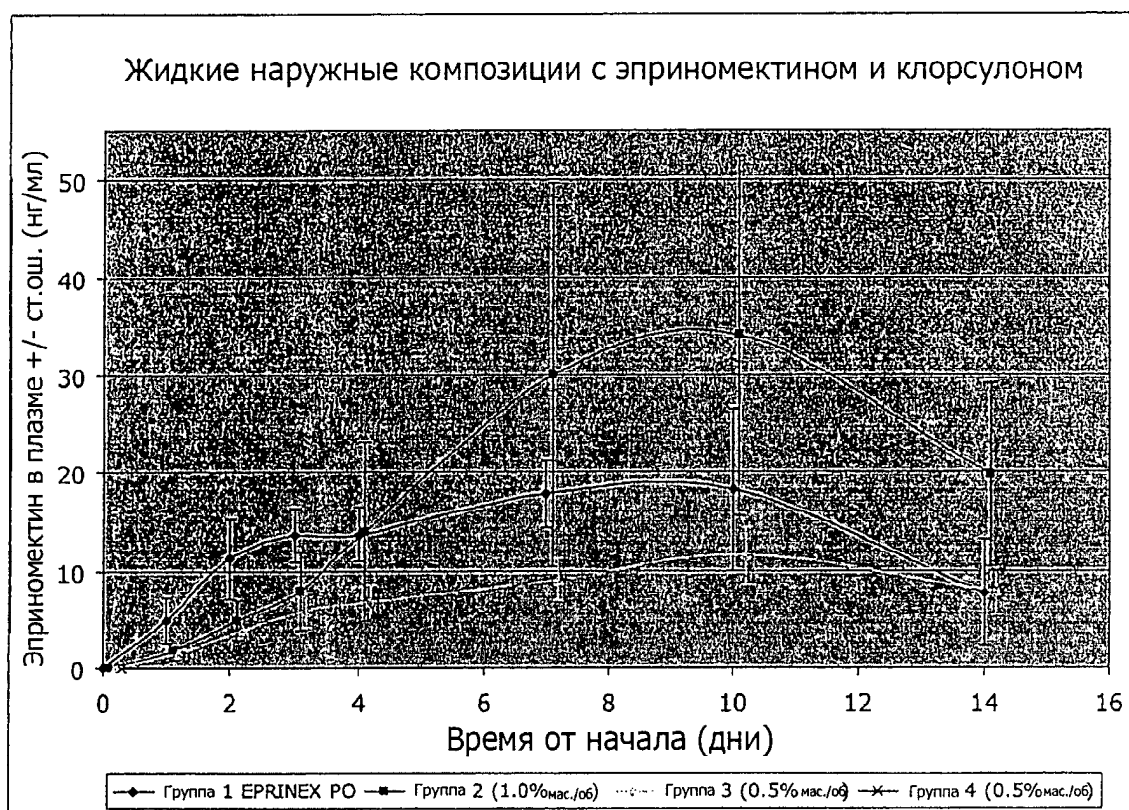
Фиг. 3



Фиг. 4

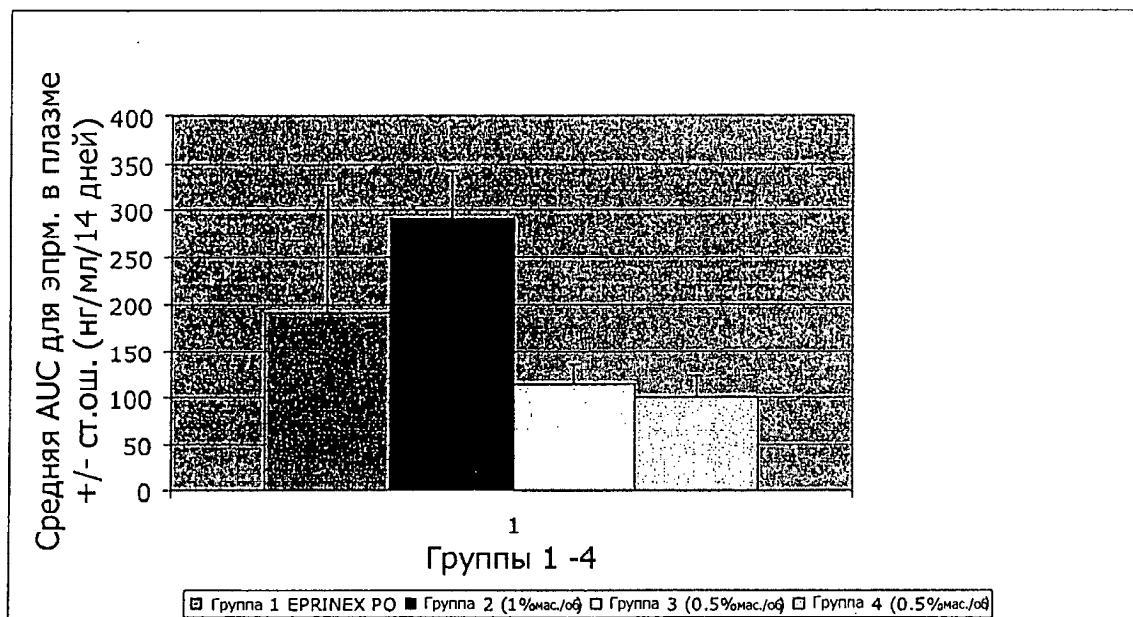


Фиг. 5



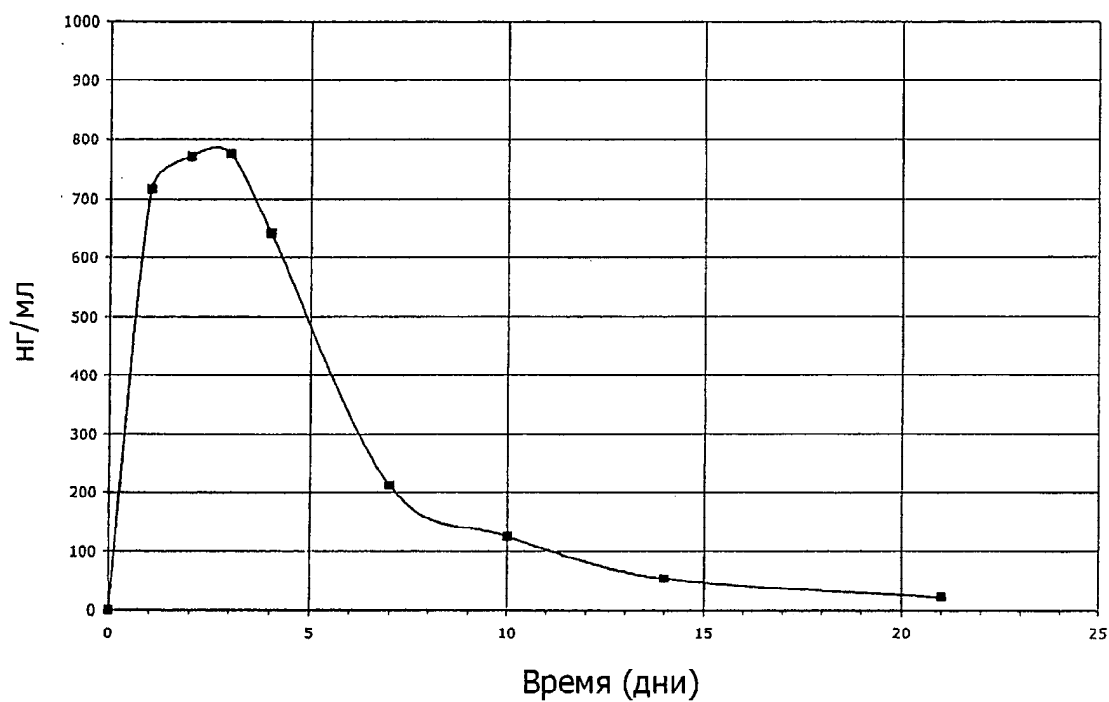
Фиг. 6

Наблюдаемая оцененная средняя площадь под кривой для средней концентрации эприномектина в плазме



Фиг. 7

Средняя концентрация клорсулона в плазме, группа 2



Фиг. 9