



(12) PATENT

(19) NO

(11) 336181

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

*A61K 31/277 (2006.01)*

*A61K 31/35 (2006.01)*

*A61K 31/609 (2006.01)*

*A61K 47/10 (2006.01)*

*A61P 33/10 (2006.01)*

*A61P 33/14 (2006.01)*

## Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20060676	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.07.12 PCT/GB2004/03006
(22)	Inng.dag	2006.02.10	(85)	Videreføringsdag	2006.02.10
(24)	Løpedag	2004.07.12	(30)	Prioritet	2003.07.12, GB, 0316377
(41)	Alm.tilgj	2006.02.10			
(45)	Meddelt	2015.06.08			
(73)	Innehaver	Norbrook Laboratories Ltd, Station Works, GB-BT356JP NEWRY, COUNTY DOWN, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	William Blakely, 79 Chapel Road, Killeavy, GB-BT358JZ NEWRY, COUNTY DOWN, Storbritannia			
		Lillian Cromie, 65 Old Warrenpoint Road, GB-BT342PN NEWRY, COUNTY DOWN, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Antiparasittiske flytende sammensetninger med salisylanilid og transdermalt avleveringssystem</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	US 20020010142 A WO 9713508 A WO 9505812 A			
(57)	Sammendrag				

En antiparasittisidisk sammensetning presentert som et topisk "flytende" produkt for å behandle dyr infisert av parasitter som er kjent for å være følsomme for salisylanilider, spesielt closantel, alene eller sammen med minst en annen antiparasittisk forbindelse av avermectin eller milbemycintype og gir fremmet biotilgjengelighet av salisylanilidet ved fremskaffelse av et avleveringssystem omfattende minst 20 % (v/v) av en eller flere alkoholer og som eventuelt inkluderer en polymerenhet valgt fra gruppen bestående av polyvinylpyrrolidon (PVP), polyoksypropylen/polyoksyetylen blokk-kopolymerer (poloksamer) og polyetylenglykoler (PEG), derved bedres biotilgjengeligheten til for eksempel closantel (som anslått når det gjelder closantels blodplasmanivåer).

Foreliggende oppfinnelse vedrører parasittisidiske flytende sammensetninger av typen som er angitt i krav 1, spesielt kombinasjonsprodukter for veterinær anvendelse, basert på salisylanilid eventuelt sammen med et annet  
5 parasittisidisk middel, for eksempel et avermectin eller milbemycin. Slike kombinasjonsprodukter utviser effektivitet over et bredere spekter av parasitter enn det som er observert ved anvendelsen av et enkelt parasittisidisk middel alene.

#### 10 Bakgrunn for oppfinnelsen

Varmblodsdyr utsettes for parasittangrep, og det har lenge vært forsøkt å bekjempe slike parasitter som plager kjæledyr, husdyr, og eksotiske dyr for å lindre lidelse og for kommersiell gevinst. Parasittenes angrepsmåte og  
15 identifiseringen av et sensitivt trinn i parasittens livssyklus kan i høy grad påvirke valget av bekjempende middel. Perkutane behandlinger som anvender topisk påførte formuleringer slik som lotioner, penslinger, kremer, geler, puddere, "flytende" og bad er vanligvis passende  
20 for ektoparasitter, men bekjempende endoparasitter krever forsiktig utvelgelse av administrasjonsmåten og avleveringssystemet. Orale doser, pasta, store piller, tabletter og granuler for inkorporering i fôrblandinger er kjente fremgangsmåter mulige å anvende for gårdbrukere,  
25 men andre fremgangsmåter som har til hensikt å unngå anvendelse av den gastrointestinale veien, administreres typisk av kvalifiserte utøvende veterinærer. Slike andre fremgangsmåter inkluderer anvendelse av aerosoler og parenterale legemiddelsammensetninger som fremstilles  
30 selektivt som løsning eller suspensjon eller mikroniserte pulverformuleringer tiltenkt for subkutan, intrakutan og intramuskular injeksjon ifølge det tiltenkte avleveringsregimet. Disse sistnevnte fremgangsmåtene krever spesiell forsiktighet ved formulering for å unngå  
35 irritasjon på injeksjonssetet eller mulige uheldige allergiske eller pyrogene reaksjoner.

Formuleringer fremstilles typisk ved anvendelse av vandige eller ikke-vandige ("løsemiddel")vehikler. Den siste klassen kan omfatte fysiologisk akseptable alkoholer, glykoler, estere, et begrenset omfang av organiske aromatiske løsemidler og vegetabiliske oljer og ekstrakter eller modifiserte former derav. Når det gjelder utvelgelse av vehikler, må fagmannen vurdere et antall faktorer inkludert den tenkte aktive ingrediensen(e)s oppløselighet, legemiddelets affinitet over for visse vehikler, om det vil påvirke noen vesentlige hjelpemidler, pH, stabilitet over tid, viskositet og naturligvis risikoen for enhver toksisk effekt på dyret som behandles. I tilfellet av "flytende" formulering er evnen til å forenkle overføringen av den aktive ingrediensen eller ingrediensene gjennom huden og inn i blodstrømmen for å tilveiebringe en effektiv dose en vesentlig egenskap for sammensetningen. Formuleringen av et parasittisid er derfor en kompleks oppgave.

Tradisjonelle parasittisider inkluderer kjemiske midler slik som benzimidazoler og karbamater og planteekstrakter slik som pyretroider, som ser ut til å anvendes for å bekjempe ektoparasitter slik som flått og midd.

Salisylanilidene ser ut til å være effektive mot soppangrep, men det kjemisk modifiserte derivatet closantel er et effektivt markmiddel. Closantel er beskrevet i US 4 005 218 og i litteraturen, for eksempel J. Guerrero *et al.*, J. Parasitol. **68**, 616, (1983); H. Van den Bossche *et al*, Arch. Int. Physiol. Biochim, **87**, 851 (1979); H. J. Kane *et al*, Mol. Biochem. Parasitol. **1**, 347 (1980).

Closantel administreres typisk oralt, for eksempel som en stor pille eller oral stor dose eller parenteralt som en injeksjonsløsning. WO 95/05812 antyder at en injiserbar antelmintisk sammensetning inneholdende abamectin og closantel kan fremstilles med glyserolformal eventuelt ved

anvendelse av et glykolbasert løsemiddel slik som polyetylenglykol 400 eller propylenglykol. På grunn av at den topiske administrasjonsruten er generelt mer langsom enn enhver annen rute (injeksjon eller oral rute),  
5 forventes det imidlertid at absorpsjon av closantel gjennom huden er svært langsom, derfor forventes closantelplasmanivåer å være lavere enn de oppnådd ved avlevering ved enhver annen rute.

Closantel er også svært hydrofob og blir svært raskt og  
10 vesentlig bundet til plasmaproteiner, dette vil igjen antyde for fagmannen at topisk administrasjon vil redusere den mulige plasmakonsentrasjonen.

For øyeblikket finnes det derfor ingen kjent kommersiell formulering tilpasset for administrasjon av closantel som  
15 en flytende.

Avermectinene er svært kraftige antiparasittiske midler som er nyttige mot et bredt spekter av endoparasitter og ektoparasitter i pattedyr og de har også agrikulturell  
20 anvendelse mot forskjellige parasitter funnet i og på avlinger og jord. De basiske avermectinforbindelsene blir isolert fra fermenteringsbuljongen til jord mikroorganismen *Streptomyces avermitilis* og disse forbindelsene er beskrevet i US patent 4 310 519. Derivater av disse basiske avermectinforbindelsene blir  
25 videre fremstilt ved et mangfold av kjemiske midler.

Noen av avermectinforbindelsesgruppene inneholder en 22, 23-dobbelbinding og andre inneholder et disakkarid ved 13-  
30 posisjon som består av  $\alpha$ -L-oleandrosyl- $\alpha$ -L-oleandrosylgruppe. En eller begge sakkaridenhetene kan fjernes for å danne et monosakkarid eller et aglykon (der begge sakkarider er fjernet) som beskrevet i US patent 4 206 205. Aglykonderivatene innehar en hydroksygruppe på 13-posisjon som kan fjernes fra 13-deoksyforbindelsen som beskrevet i patentene US 4 171 314 og US 4 173 571.

Acylering av hydroksygrupper på avermectinforbindelsene og derivatene kan utføres som beskrevet i US 4 201 861.

Milbemycinseriene av forbindelser, beskrevet i US 3 950 360 er strukturelt like avermectinfamilien ved at de inneholder den sekstenleddede makrocykliske ringen. De inneholder imidlertid ikke disakkaridsubenheten og det er forskjeller i substituentgruppene.

Ivermectin, beskrevet i US 4 199 569, fremstilles ved selektiv reduksjon av 22,23-dobbelbindingen av avermectinforbindelsene. Ivermectin er en blanding av 22,23-dihydroavermectin B1a og B1b i et forhold på minst 80:20.

Ivermectin er en spesielt foretrukket aktiv komponent i pesticidiske sammensetninger, og det finnes omfattende litteratur vedrørende dens aktivitet som viser dens effektivitet mot interne og eksterne parasitter og dens evne til å gripe inn i livssyklusen til visse parasitter. Merck Index (1996) anfører flere referanser inkludert J. C. Chabala *et al*, J. Med. Chem. **23**, 1134 (1980); J. R. Egerton *et al.*, Brit. Vet. J. **136**, 88 (1980); W. C. Campbell *et al*, Science **221**, 823-828 (1983) for å nevne noen få.

Formulering av ivermectin med avelveringsformål i et mangfold av presentasjoner, for eksempel som en oral stor dose, flytende, parenterale formuleringer, granuler for tilsetning i fôr og sprøytbare pastaer har vist seg å være svært utfordrende, og det har blitt publisert mange patenter vedrørende dens anvendelse. Ivermectin utviser en lipofil karakter, men den kan oppløses i vandige systemer, og ulike patenter beskriver spesielle oppløsningssystemer for anvendelse i dens formulering. Det kan følgelig refereres til for eksempel minst EP 0 045 655 og EP 0 146 414.

Selv om ivermectin er overraskende effektiv og har nytt en lang periode med kommersiell suksess, er det fremdeles en stor interesse for å utnytte ivermectin mot et bredt spekter av parasitter og for å overvinne noen av

5 parasittenes toleranse som krever avlevering av større mengder av ivermectin. Tatt i betraktning det faktum at et vesentlig volum av bruk av ivermectin er for å beskytte og behandle dyr beregnet for slakting for konsum av menneske, er det begrensninger på den resterende mengden av aktive

10 komponenter slik som ivermectin i et slikt dyrs slakt. Derfor er ikke høye ivermectinladinger nødvendigvis den optimale løsningen i et avleveringssystem, selv om det er teknisk mulig.

Kombinasjonsformuleringer er også ønskelig tatt i

15 betraktning krevd toleranse eller resistens hos skadedyr for forlenget anvendelse av andre mer tradisjonelle parasittisidiske midler. Dette feneomenet er godt dokumentert, for eksempel i forbindelse med maurfjerningssammensetninger. Kombinerte parasittisidiske

20 midlers syngergistiske virkninger eller komplementære virkninger har blitt observert som en vei for å bekjempe det ovennevnte toleranseproblemet. Synergistiske antelmintiske sammensetninger er diskutert i WO 94/28887, som fokuserer på substituerte mono- og bisfenoler,

25 salisylanilider, benzensulfonamider, halogenerte benzimidazoler, benzimidazoler og benzimidazolkarbamater.

Muligheten for å kombinere anvendelsen av avermectiner med andre parasittisidiske midler har allerede blitt undersøkt. Man finner således at hudabsorberende flytende

30 formuleringer inneholdende triclabendazol, eventuelt inneholdende et avermectin, tetramisol eller levamisol har blitt fremstilt i WO 00/61068. En injiserbar formulering inneholdende closantel sammen med et avermectin eller milbemycin har blitt fremstilt i WO 95/05812.

35 Formuleringer av den flytende og injiserbare typen er fremstilt i WO 01/60380, som omfatter anvendelse av et

pyrrolidonløsemiddel og et brobyggingsløsemiddel slik som xylen, eventuelt inkludert et ytterligere oppløselighetsmiddel slik som propylenglykolkaprylsyrer og estere eller peanøttolje. Dette spesielle  
5 løsemiddelsystemet er nødvendig for å ta tak i vanskelighetene ved å formulere forskjellige parasittisidiske midler slik som closantel og ivermectin sammen. Det er ikke foretatt noen beskrivelse av disse formuleringenes effektivitet.

10 Andre ikke-vandige flytende formuleringer er beskrevet i WO 97/13508, som anvender et bredt spekter av løsemidler, spesielt polyalkoholer, deres etere og blandinger derav, eventuelt i kombinasjon med ulike co-løsemidler. Selv om den referansen ikke viser resultater av forsøk med  
15 formuleringer beskrevet deri, viser de begrenset suksess i å oppnå overføring av de aktive komponentene til det behandlede dyrets blodstrøm som drøftet under i det sammenlignende eksempelet.

Salisylanilidderivater slik som closantel tilveiebringer  
20 nyttig kontroll over et spekter av parasitter og er spesielt nyttig mot leverrikte. Avermectingruppen til antiparasittiske forbindelser av hvilken ivermectin er det best kjente eksempelet, tilveiebringer komplementær beskyttelse mot mange andre parasitter slik som rundormer.  
25 Det kan derfor oppnås fordeler om en kombinasjon av disse legemidlene kan tilveiebringes i en form som passende kan administreres til husdyr og som vil tilveiebringe effektiv kontroll av parasittinfeksjon.

Spesielt er fremskaffelse av en effektiv flytende  
30 formulering inneholdende closantel og ivermectin derfor et høyt ønsket mål. Fremskaffelsen av en tilfredsstillende formulering er problematisk da oppløselighetsregimet for hvert legemiddel er forskjellig. Et alkaliesystem gir den optimale pH for closantel, mens ivermectin krever et  
35 acidisk medium for tilfredsstillende oppløsning.

### Formål med oppfinnelsen

Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe bedre veterinærfarmasøytiske flytende fremstillinger. Det er spesielt et formål med oppfinnelsen 5 å tilveiebringe en flytende sammensetning med aktivitet mot et bredt spekter av endo- og ektoparasitter inkludert ikter. Det er et ytterligere formål med oppfinnelsen å tilveiebringe slike formuleringer som er passende for topisk administrasjon, foretrukket presenteres closantel 10 som en flytende formulering. Et ytterligere formål ved oppfinnelsen er å tilveiebringe et veterinærfarmasøytisk produkt som kombinerer closantel og ivermectin i en effektiv flytende formulering som muliggjør forbedret biotilgjengelighet av closantel ut over de kjent i 15 tidligere teknikk.

### Oppsummering av oppfinnelsen

Det har overraskende blitt funnet at salisylanilid, eventuelt med et annet anthelmintikum, kan oppløses i en eller flere alkoholer, og at denne formuleringen er nyttig 20 som en "flytende" formulering som tilveiebringer effektive nivåer av salisylanilid og den andre anthelmintika i et dyrs blod når det påføres topisk på dyrets hud i en forutbestemt tidsperiode. Slike sammensetninger omfatter et transdermalt avleveringssystem bestående av minst 20% 25 (v/v) av en eller flere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monohydriske alkoholer.

Oppfinnelsen muliggjør således fremskaffelse av slike effektive flytende parasittisidiske sammensetninger, spesielt kombinasjonsprodukter, inneholdende closantel eller lignende salisylanilider, spesielt binære 30 formuleringer basert på et salisylanilid sammen med et annet parasittisidisk middel, for eksempel av avermectin- eller milbemycintypen, med effektiv biotilgjengelighet av de parasittisidiske midlene.

Innlemmelsen av en polymerenhet kan ifølge foreliggende oppfinnelse fremme en flytende parasittisidisk sammensetnings effektivitet. En passende polymerenhet er polyetylenglykol (PEG) eller et polyvinylpyrrolidon (PVP),  
5 men andre polymerenheter kan anvendes, for eksempel en polyoksypropylen/polyoksyetylen blokk-kopolymer (poloksamer). Kombinasjoner av disse polymerenhetene er også vurdert for implementeringen av oppfinnelsen beskrevet heri. Mengdene av disse er variable, men fra  
10 minst 0,1 % (w/v) og opp til 35 % (w/v) eller mer av polymerenheten bør vurderes, med en mengde på omkring 20 % (w/v) som den foretrukne.

Det er vurdert at nærværet av en polymerenhet, som PEG, øker nivået av closantel som kan oppløses i den flytende  
15 formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Ifølge et første aspekt av oppfinnelsen er et salisylanilid, spesielt closantel, presentert i en flytende formulering, karakterisert ved nærværet av et avleveringssystem omfattende minst 20 % v/v av en eller  
20 flere alkoholer. De foretrukne alkoholene er monohydrisk alifatiske eller aromatiske alkoholer, mer foretrukket lavere alkanoler ( $C_1-C_6$ ). Det mest foretrukne avleveringssystemet omfatter minst 20 % v/v etanol der isopropanol anvendes i tillegg for å bringe formuleringen  
25 til 100 % v/v for anvendelse.

Avleveringssystemet ifølge denne spesielle oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis videre typisk en polymerenhet valgt fra polyetylenglykol (PEG), polyvinylpyrrolidon (PVP) og polyoksypropylen/polyoksyetylen blokk-kopolymerer  
30 (poloksamerer). Når avleveringssystemet omfatter PEG, PVP eller en poloksamer, er det funnet at dette tilveiebringer flytende formuleringer som gir ytterligere gjennomtrenging av den aktive komponenten(e) gjennom huden og således øker den tilgjengelige mengden av aktivt legemiddel i den  
35 behandlede pasientens plasma.

Avleveringssystemet kan veie opp for anvendelse med  
formuleringshjelpstoffer slik som surfaktanter,  
forbitrende denatureringsmidler (antislikking),  
konserveringsmidler, spredning- og penetreringshjelpere  
5 eller okklusjonsfremmer og antioksidanter, for eksempel  
butylert hydroksytoluen (BHT), butylert hydroksyanisol  
(BHA) eller natriumformaldehyd-sulfoksylat.

Ifølge et annet aspekt av oppfinnelsen omfatter en  
parasittisidisk sammensetning et første parasittisidisk  
10 middel valgt blant salisylanilidene sammen med et annet  
parasittisidisk middel valgt fra avermectinene og  
milbemycinene i et avleveringssystem omfattende minst 20  
vekt% av en eller flere alkoholer. Avleveringssystemet kan  
inkludere primære, sekundære, tertiære og aromatiske  
15 alkoholer som er monohydriske alifatiske eller aromatiske  
alkoholer, og som er lavere alkanoler ( $C_1$ - $C_6$ ). Det mest  
foretrukne avleveringssystemet omfatter minst 20 % v/v  
etanol med isopropanol ytterligere anvendt for å bringe  
formuleringen til 100 % v/v for anvendelse. Denne  
20 spesielle oppfinnelsens løsning omfatter fortrinnsvis  
typisk ytterligere en polymerenhet valgt fra  
polyetylenglykol (PEG), polyvinylpyrrolidon (PVP) og  
polyoksypropylen/polyoksyetylen blokk-kopolymerer  
(poloksamerer).

25 Således er anvendelse av en slik alkohol for eksempel  
etanol alene eller i kombinasjon med isopropanol og/eller  
en polymerenhet slik som PEG, PVP eller en poloksamer  
funnet å være effektiv ved fremstillingen av en flytende  
parasittisidisk sammensetning omfattende closantel med  
30 langvarig effektivitet, slik at mengden polymerenhet  
anvendt muliggjør at den ønskede effektivitetsperioden  
designes inn i formuleringen for å tilveiebringe en  
kontrollerbar periode med effektiv behandling, selv om det  
fremdeles tillates slakting for konsum av menneske av det  
35 behandlede dyret om nødvendig under hensyn til den lovlig  
foreskrevne overdragelsesperioden. Polymerenheten

opprettholder closantels oppløselighet i avleveringssystemet, spesielt ved nærvær av vann. Videre hemmer ikke anvendelsen av en polymerenhet slik som PEG eller PVP biotilgjengeligheten til et avermectin slik som ivermectin tilstede i en formulering ifølge oppfinnelsen som viser at flytende formuleringer omfattende en polymerenhet for eksempel PVP, poloksamer, PEG eller en kombinasjon derav kan anvendes for effektiv avlevering av aktive ingredienser av diverse karakter og vil derfor være sannsynlig å finne bred anvendelse innen området dyrehelse.

Et passende avleveringssystem omfatter et løsemiddel og ko-løsemiddel(er) valgt fra gruppen bestående av alifatiske og aromatiske alkoholer, det vil si primære, sekundære og tertiære og aromatiske alkoholer. De foretrukne alkoholene er monohydrisk alifatiske eller aromatiske alkoholer, som er lavere alkanoler ( $C_1-C_6$ ). Det mest foretrukne avleveringssystemet omfatter minst 20 % v/v etanol med isopropanol i tillegg anvendt for å bringe formuleringen til 100 % v/v for anvendelse. En av alkoholene er foretrukket etanol tilstede i en mengde på minst 20 % v/v og en annen alkohol er isopropanol som kan anvendes for å bringe løsningen opp til 100 % v/v for anvendelse.

Alternativt omfatter avleveringssystemet en slik lavere alifatisk alkohol, slik som etanol, med et glykolløsningsmiddel slik som et PEG-løsningsmiddel, til hvilket det er tilsatt isopropanol for å bringe løsningen til 100 % v/v for anvendelse.

Et spekter av PEG-løsningsmidler basert på molekylvekt er kommersielt tilgjengelig og ethvert av disse eller andre som nå kan gjøres tilgjengelige, kan velges av bekvemmelighetshensyn forutsatt at PEG er tilstede eller gjort tilgjengelig som en væske ved formulering. PEG 200 til 600 er typisk lett å levere fra kommersielle kilder og

kan således anvendes for formålene heri, men PEG 200 til PEG 600 er på en nyttig måte anvendt i foreliggende oppfinnelse. Et foretrukket avleveringssystem omfatter løsemidlene PEG 200 med etanol og isopropanol sammen med  
5 en polymerenhet (for eksempel PVP) for å fremme permeabilitet.

En andel PVP kan byttes ut med polyetylenglykoler av høyere molekylærvekt opp til en molekylærvekt på 20 000.

Det er således ifølge oppfinnelsen nå mulig å oppnå en  
10 enkel flytende formulering, et salisylanilid, foretrukket closantel og et avermectin, foretrukket ivermectin, som er effektiv for avlevering av closantel når administrert til et dyr slik at en effektiv plasmakonsentrasjon av både closantel og ivermectin lett oppnås. Formuleringer  
15 inneholdende bare en av disse aktive komponentene kan selvsagt anvendes om ønsket av kliniske grunner.

De potensielle områdene for de fortrukne parasittisidiske midlene nyttige i slike formuleringer er:

Closantel - fra 1 til 30 % v/v, foretrukket 1 til 15 %  
20 v/v,

Ivermectin - fra 0,1 til 10 % v/v, foretrukket 0,1 til 5 %  
v/v.

Mengden polymerenhet, spesielt PEG nødvendig for å være effektiv, er avhengig av den ønskede  
25 salisylanilidaktiviteten av blandingen, men foretrukket anvendes minst 3 % v/v PEG, mer foretrukket 20 % v/v for å gjøre det mulig å oppnå høyere effektive mengder av for eksempel closantel. Mengden polymermateriale anvendt er bare begrenset av mengden alkohol anvendt i  
30 avleveringssystemet og kan således være opp til 80 % v/v.

Beskrivelse av figuren

Den vedlagte enkle figuren referert til under illustrerer grafisk en sammenligning av farmakokinetisk profil av en formulering ifølge oppfinnelsen med et kommersielt tilgjengelig produkt.

Utførelsesformer av oppfinnelsen

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet ytterligere i illustrerende eksempel i henhold til de for tiden best kjente formene.

10 Formuleringseksempler

Ved fremstillingen av et binært kombinasjonsprodukt for avlevering i en flytende presentasjon, ble de aktive komponentene closantel og ivermectin tilveiebrakt i mengder for å avlevere 10 % v/v closantel og 0,5 % v/v ivermectin. Avleveringssystemene anvendt inkluderer løsemidlene PEG 200, etanol og isopropylalkohol som tilveiebringes lett for effektiv oppløsning av de aktive, sammen med en permeabilitetsfremmer, sammensetningen til flere illustrerende formuleringer er som følger:

20 Formulering 1

Ivermectin	0,25 % w/v
Closantel	5,0 % w/v
Etanol	30 % v/v
Isopropylalkohol til	100 % v/v

Formulering 2

Ivermectin	0,5 % w/v
Closantel (som Na-salt)	10,0 % w/v
PVP	15,0 % w/v
Etanol	20 % v/v
PEG 200	20 % v/v
Isopropylalkohol til	100 % v/v

Formulering 3

Ivermectin	0,5 % w/v
Closantel	10,0 % w/v
PVP	6 % w/v
Crodamol CAP (mykningsmiddel esterblanding)	10 % w/v
Tributylcitrat	0,3 % w/v
Polyetylenglykol 200	20 % v/v
Etanol	20 % v/v
Denatoniumbenzoat	0,05 % v/v
Isopropylalkohol q.s. til	100

5 Generell fremgangsmåte for formulering

Disse formuleringene ble fremstilt ved anvendelse av vanlig industripraksis.

Administrasjonseksempel

10 Formuleringene (1, 2 og 3) fremstilt som beskrevet over ble presentert for administrasjon i henhold til aksepterte industrifremgangsmåter, og testingen derav er presentert under.

Formuleringen inneholdende closantel og ivermectin ifølge sammensetningene over (formulering 1, 2 og 3) ble påført

på storfe i en ivermectin-doserate ekvivalent med 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kroppsvekt og en closantel-doserate på 10  $\text{mg}/\text{kg}$  kroppsvekt.

Blodplasmareultatene for closantel er vist i tabell 1, 4 og 5 og for ivermectin i tabell 2, 3 og 6.

Tabell 1  
Closantelplasmanivåer ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) etter flytende administrasjon av formulering 1 i doserate på 10  $\text{mg}/\text{kg}$  kroppsvekt i et tilfelle

Timer	Closantel gjennomsnitt	SEM
24	2,0	1,21
48	10,3	3,57
60	14,44	4,75
72	18,18	5,6
80	19,63	6,01
96	21,57	6,46
120	22,10	6,53
168	24,98	7,28
240	26,96	7,53

Tabell 2

Ivermectinplasmanivåer (ng/ml) i storfe etter flytende administrasjon av formulering 1 i en doserate på 500 µg/kg kroppsvekt i et tilfelle

Timer	Ivermectin gjennomsnitt	SEM
24	4,95	1,14
48	14,53	3,49
60	16,60	5,44
72	19,11	6,23
80	19,94	6,19
96	19,73	6,41
120	18,27	5,61
168	16,18	5,03
240	10,55	3,23

5

Tabell 3

Ivermectinplasmanivåer (ng/ml) i storfe etter flytende administrasjon av formulering 2 i en doserate på 500 µg/kg kroppsvekt i et tilfelle

Timer	Gjennomsnitt	SEM
24	19,19	14,91
48	19,45	12,56
72	13,84	6,82
96	11,98	5,32
120	9,48	3,79
144	7,77	3,28
168	6,38	2,47
192	4,96	2,02
216	3,97	1,31
240	3,95	1,22
264	3,22	1,07

10

Tabell 4

Closantelplasmanivåer ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) etter flytende administrasjon av formulering 2 i en doserate på 10 mg/kg kroppsvekt i et tilfelle

Timer	Gjennomsnitt	SEM
24	5,45	1,65
48	40,80	22,31
72	48,60	25,01
96	49,03	24,07
120	49,27	22,88
144	47,07	23,36
168	46,53	21,77
192	51,47	27,06
216	50,43	29,37
240	50,17	26,79
264	25,85	11,06

5

Tabell 5

Closantelplasmanivåer ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) etter flytende administrasjon av formulering 3 i en doserate på 10 mg/kg kroppsvekt i et tilfelle

Timer	Gjennomsnitt	SEM
24	36,2	12,2
48	42,8	23,4
54	4,38	23,6
72	52,2	29
78	55,6	30,2
96	47,2	24,6
120	45,4	22,6
192	39	20,2
240	34,6	10,4

10

Tabell 6

Ivermectinplasmanivåer (ng/ml) i storfe etter flytende  
adminstrasjon av formulering 3 i en doserate på 500 µg/kg  
kroppsvekt i ett tilfelle

Timer	Gjennomsnitt	SEM
24	15,64	4,54
48	28,76	8,84
54	25,40	6,70
72	19,79	4,68
78	17,89	4,07
96	15,25	3,90
120	12,75	1,59
192	7,88	1,43
240	6,22	1,21

5

Fra tabell 2, 3 og 6 kan det ses at plasmanivåene oppnådd for ivermectin er passende for behandlingen av storfe ved at de oppnår ivermectinnivåer lik de oppnådd ved anvendelse av et kommersielt tilgjengelig (kun ivermectin) produkt.

10

Fra tabell 1, 4 og 5 er det notert at de oppnådde closantelnivåene er de som er ønsket for et klinisk effektivt produkt gitt at plasmakonsentrasjon er avgjørende for produktets kliniske iktesidiske effektivitet. Det er kjent at suksessfull iktesidisk aktivitet er basert på iktesidens plasmakonsentrasjon - når plasmakonsentrasjonen øker, reduseres alderen på ikten som kan utryddes, og derfor øker muligheten for en komplett kurering. Med closantelplasmakonsentrasjonene vist i tabell 1, 4 og 5 antas det at formuleringen av sammensetningen ifølge oppfinnelsen vil være effektiv mot både voksne og uutviklede ikter.

15

20

Resultatene oppnådd for closantel er også spesielt overordnet de oppnådd i WO 97/13508, hvori en topisk

doserate på 10 mg/kg closantel fremstilte et maksimalt blodplasmanivå på kun 8,37 µg/ml (i 10 dager).

Formuleringene til den anvendelsen krevde en dose på 40 mg/kg for å oppnå et blodplasmanivå på 52,97 mg/kg.

5 Resultatene fra det dokumentet for en 10 mg/kg dose er grafisk sammenlignet med de i tabell 2 i figuren. Det kan tydelig ses at formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse ville ta hensyn til et produkt med svært overlegen farmakokinetisk profil når det gjelder maksimal

10 konsentrasjon og i aktivitetsvarighet, noe som indikerer at sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse ville ta hensyn til et produkt med overlegen klinisk effektivitet mot ikter på alle nivå. For å oppnå en slik profil måtte profilen i WO 97/13508 administreres ved 40

15 mg/kg - en så høy doserate med closantel, for å oppnå ønskede plasmanivåer, har høy risiko for forgiftning av dyret og således kontraindikere den farmakokinetiske profilen.

#### Industriell anvendbarhet

20 Med hensyn til de ovennevnte fordelene og egenskapene til sammensetningene beskrevet heri, vil oppfinnelsen nyttig anvendes innen veterinærmedisin spesielt for å bekjempe endo- og ektoparasitter som typisk hjemsøker husdyr slik som storfe, hester, sauer og geiter.

**P a t e n t k r a v**

1. Antiparasittisk flytende sammensetning inneholdende en effektiv mengde av en salisylanilid antiparasittisk forbindelse,  
5 k a r a k t e r i s e r t v e d nærvær av et transdermalt avleveringssystem bestående av minst 20 % (v/v) av en eller flere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monohydriske alkylalkoholer.
2. Antiparasittisk flytende sammensetning inneholdende en effektiv mengde av en salisylanilid antiparasittisk  
10 forbindelse,  
k a r a k t e r i s e r t v e d tilstedeværelsen av et transdermalt avleverings-system bestående av minst 20% (v/v) av en eller flere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monohydriske alkyl-alkoholer og fra minst 0,1% (w/v) og opp til 35% (w/v) av en polymer  
15 enhet.
3. Sammensetning ifølge krav 2, hvor den polymere enhet er valgt fra gruppen bestående av polyetylenglykol (PEG), polyvinylpyrrolidon (PVP), og polyoksypropylen/polyoksyetylen blokk-kopolymerer  
20 (poloksamerer)
4. Sammensetning ifølge krav 3, hvor den polymere enhet er til stede i en mengde i området fra 3% (w/v) til 20% (w/v).
5. Sammensetning ifølge krav 2, hvor den polymere enhet  
25 er polyvinyl-pyrrolidon.
6. Antiparasittisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, ytterligere omfattende en effektiv mengde av minst en annen antiparasittisk forbindelse.
7. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 6,  
30 hvori salisylanilidet er closantel eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Sammensetning ifølge krav 6 eller krav 7, hvori den andre antiparasittiske forbindelsen velges fra gruppen bestående av milbemyciner.

5 9. Sammensetning ifølge krav 6 eller krav 7, hvori den andre antiparasittiske forbindelsen velges fra gruppen bestående av avermectiner.

10. Sammensetning ifølge krav 9, hvori den antiparasittiske forbindelsen er ivermectin.

10 11. Sammensetning ifølge krav 10, hvori ivermectin er til stede i en mengde i området 0,1 til 10 % (w/v).

12. Sammensetning ifølge krav 1 til 11, hvori closantel er til stede i en mengde på 1 til 30 % (w/v).

15 13. Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvori avleveringssystemet omfatter alkoholer valgt fra gruppen bestående av primære, sekundære og tertiære alifatiske alkoholer.

20 14. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 13, omfattende minst en av følgende hjelpestoffer: surfaktanter, forbitrende denatureringsmidler (antislikking), konserveringsmidler, spredningshjelpere, penetrerings- eller okklusjonsfremmere og antioksidanter.

15. Sammensetning ifølge krav 1 til 14 for anvendelse ved bekjempelse av voksne ikter og uutviklede ikter.

