

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 315

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-2058**
(22) Přihlášeno: **14.09.1998**
(30) Právo přednosti: **03.12.1997 US 1997/067374**
07.05.1998 GB 1998/9809792
(40) Zveřejněno: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)
(47) Uděleno: **10.05.05**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.07.2005**
(Věstník č. 7/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/019016**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/027906**

(51) Int. Cl. : ⁷

A 61 K 9/08
A 61 K 47/14
A 61 K 47/44
A 61 K 31/7036
A 61 K 31/365

(73) Majitel patentu:

MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US
MERIAL LLC, Iselin, NJ, US

(72) Původce:

Williams James B., Rahway, NJ, US
Chern Rey T., Rahway, NJ, US

(74) Zástupce:

JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Injekční prostředek

(57) Anotace:

Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem obsahuje a) terapeutický prostředek, zvolený ze skupiny insekticidů, akaricidů, parazitocidů, látek zvyšujících růst a nesteroidních protizánětlivých látek rozpustných v oleji, b) hydrogenovaný ricinový olej a c) hydrofobní nosič, obsahující i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyleléát nebo jejich kombinaci a ii) acylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty, triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci.

CZ 295315 B6

Injekční prostředek

Oblast techniky

5 Předkládaný vynález se týká prostředků s neočekávaně dlouhým trváním účinku, který se pozoruje v případě, že injekční prostředky s obsahem některých léčebných látek se připravují s použitím hydrogenovaného ricinového oleje a kombinace hydrofobního nebo s vodou nemísitelného nosiče. Předmětem předkládaného vynálezu je tedy poskytnutí prostředku s tímto
10 prodlouženým terapeutickým účinkem. Popisují se terapeutické prostředky, které mohou být použity ve formulacích s dlouhodobým působením. Dalším předmětem vynálezu je poskytnutí dalších složek, které mohou být v těchto formulacích použity. Další provedení budou zřejmá z následujícího popisu.

15

Dosavadní stav techniky

Terapeutické prostředky používané ve formulacích podle vynálezu jsou odborníkům v oboru známy. Mezi třídy terapeutických prostředků předpokládaných pro použití ve formulacích podle
20 vynálezu patří insekticidy, akaricidy, parazitocidy, látky podporující růst a v oleji rozpustná nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID). Konkrétní třídy sloučenin spadajících do těchto skupin zahrnují například avermectiny, milbemyciny, kyselinu nodulisporovou a její deriváty, estrogeny, progestiny, androgeny, substituované pyridylmethylové deriváty, fenylypyrazoly a inhibitory COX-2.

25

Sloučeniny ze skupiny avermectinu a milbemycinu jsou silné antihelmintické a antiparazitické prostředky proti široké skupině vnitřních a vnějších parazitů. Sloučeniny z této skupiny jsou buď přírodní produkty, nebo jde o jejich polosyntetické deriváty. Struktura těchto dvou řad sloučenin je blízké příbuzná a obě tyto skupiny sdílejí komplexní šestnáctičlenný makrocyclický laktonový
30 kruh; milbemyciny však neobsahují disacharidový substituent v poloze 13 laktonového kruhu. Přírodní produkty avermectinu se popisují v patentu US 4 310 519, Albers-Schonberg a další, a 22, 23-dihydroavermectinové sloučeniny se popisují v patentu Chabala a další, patent US 4 199 569. Obecná diskuse týkající se avermectinů, která zahrnuje také jejich použití u lidí a zvířat, je uvedena v publikaci „Ivermectin and Abamectin“, W. C. Campbell, vyd.
35 Springer-Verlag, New York (1989). V přírodě se vyskytující milbemyciny se popisují v Aoki a další, patent US 3 950 360 stejně jako v různých odkazech citovaných v publikaci „The Merck Index“, 12. vyd., S. Budavari, vyd. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Polosyntetické deriváty těchto tříd sloučenin jsou v oboru dobře známy a popisují se například
40 v patentu US 5 077 308, patentu US 4 859 657, patentu US 4 963 582, patentu US 4 855 317, patentu US 4 871 719, patentu US 4 874 749, patentu US 4 427 663, patentu US 4 310 519, patentu US 4 199 569, patentu US 5 055 596, patentu US 4 973 711, patentu US 4 978 677 a v patentu US 4 920 148.

Evropská patentová přihláška 413 538 se týká formulace pro injekční podávání obsahující avermectinovou sloučeninu a triacetin. Evropská patentová přihláška 535 734 se týká formulace
45 pro injekční podávání obsahující avermectinovou sloučeninu a hydrogenovaný ricinový olej v hydrofobním nosiči, jako je triacetin. Uvádí se, že formulace v obou těchto evropských patentových přihláškách jsou účinné proti vnějším a vnitřním parazitům pouze u zvířat až 42 dnů. Žádná z těchto přihlášek nenavrhuje nebo neuvádí, jak je třeba farmaceutický prostředek upravit
50 pro dosažení účinnosti delší než 42 dnů.

Kyselina nodulisporová a její deriváty patří do třídy akaricidních, antiparazitických, insekticidních a antihelmintických prostředků známých odborníkům v oboru. Tyto sloučeniny se používají pro léčení nebo prevenci u lidí a zvířat. Tyto sloučeniny jsou popsány například v patentu
55 US 5 399 582 a WO 96/29073. Navíc mohou být tyto sloučeniny podávány v kombinaci s jinými

insekticidy, parazitocidy a akaricidy. Do těchto kombinací patří antihelmintické prostředky, jako jsou prostředky diskutované výše obsahující ivermectin, avermectin a emamectin, stejně jako jiné prostředky jako thiabendazol, febantel nebo morantel; fenylpyrazoly jako je fipronil; a regulátory hmyzího růstu, jako je lufenuron. Tyto kombinace jsou také uvažovány v rámci předkládaného vynálezu.

Obecně spadají do předkládaného vynálezu všechny třídy insekticidů. Jedním příkladem z této skupiny jsou substituované pyridylmethylové deriváty, jako je imidacloprid. Prostředky z této skupiny se popisují například v patentu US 4 742 060 nebo v EP 892 060. Odborníkům v oboru bude jasné, která jednotlivá sloučenina má být použita v prostředku podle vynálezu pro léčení konkrétní infekce nebo napadení hmyzem.

Fenylpyrazoly jsou další třídou insekticidů, které se vyznačují vynikající účinností proti všem hmyzím škůdcům včetně hmyzu sajícího krev jako jsou klíšťata, blechy apod., který parazituje na zvířatech. Tato třída sloučenin zabíjí hmyz působením na receptor pro kyselinu gamamáselnou u bezobratlých. Tyto prostředky se popisují například v patentu US 5 567 429, patentu US 5 122 530 a EP 295 117. Odborník v oboru může dobře rozhodnout, které konkrétní sloučeniny mohou být v prostředcích podle vynálezu použity.

Další třídou insekticidů nebo akaricidů, které spadají do formulací podle vynálezu, jsou regulátory hmyzího růstu. Sloučeniny patřící do této skupiny jsou odborníkům dobře známy a patří sem široká skupina různých chemických tříd. Všechny tyto sloučeniny působí tím, že interferují s vývojem růstu hmyzích škůdců. Regulátory hmyzího růstu se popisují například v patentech US 3 748 356; 3 818 047; 4 225 598; 4 798 837; a 4 751 225 a v EP 179 022 nebo UK 2 140 010. Opět může odborník v oboru snadno rozhodnout, která z těchto sloučenin může být v prostředku podle vynálezu použita.

Mezi estrogény, progestiny a androgeny patří skupiny chemických sloučenin, které jsou také odborníkům v oboru dobře známy. Estrogény a progestiny patří ve skutečnosti mezi nejrozsáhleji předepisovaná léčiva a používají se například samostatně nebo v kombinacích pro antikoncepci nebo hormonální substituční terapii u žen po menopauze. Estrogény a progestiny se vyskytují v přírodě nebo se připravují synteticky. Do této skupiny sloučenin také patří sloučeniny s antagonistickým účinkem na receptory estrogenu nebo progesteronu. Antiestrogény jako je tamoxifen a klomifen se používají pro léčbu rakoviny prsu a neplodnosti. Antiprogestivní látky se používají jako antikoncepční prostředky a léky proti rakovině stejně jako pro indukci porodu nebo ukončení těhotenství.

Androgeny a antiandrogeny jsou strukturně příbuzné k estrogenům a progestinům, protože se vytvářejí biosyntézou z cholesterolu. Tyto sloučeniny jsou založeny na testosteronu. Androgeny se používají pro hypogonadismus a pro podporu vývinu svalů. Antiandrogeny se používají například pro zvládnutí hyperplasie a karcinomu prostaty, akne a plešatosti mužského typu, stejně jako pro inhibici sexuálního posunu u mužů s násilnickými sklony. Estrogen, progestiny a androgeny se popisují například v „Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 9. vydání, J. G. Handman a L. Elimbird, ed., kap. 57 až 60, str. 1411 – 1485, McGraw Hill, New York (1996) nebo v „Principles of Medicinal Chemistry“, 2. vydání, W. O. Foye, ed., kap. 21, str. 495 – 559, Lea & Febiger, Philadelphia (1981).

Estrogény, progestiny a androgeny se také používají při chovu zvířat jako látky podporující růst u zvířat určených pro konzumaci. V oboru je známo, že tyto látky působí jako steroidy podporující růst u zvířat jako je hovězí dobytek, ovce, vepř, drůbež, králíci atd. Systémy pro dávkování pro podporu růstu zvířat se popisují například v patentech US 5 401 507, 5 288 469, 4 758 435, 4 686 092, 5 072 716 a 5 419 910.

Látky NSAID jsou v oboru také dobře známé. Tato skupina sloučenin zahrnuje deriváty kyseliny salicylové, deriváty paraaminofenolu, kyseliny indol- a indenocetové, kyseliny heteroaryloctové,

kyseliny arylpropionové, kyseliny anthranilové (fenamáty), kyseliny enolové a alkanony. Látky NSAID působí přes zásah do mechanismu biosyntézy prostaglandinu tím, že vratně nebo nevratně inhibují cyklooxygenázu. Patří sem také inhibitory COX-2, které působí přes inhibici receptoru COX-2. Sloučeniny z této skupiny mají analgetické, antipyretické a nesteroidní protizánětlivé vlastnosti. Sloučeniny z této skupiny se popisují například v kapitole 27 publikace Goodmana a Gilmana na str. 617 až 658 nebo v kapitole 22 Foye na str. 561 až 590 stejně jako v patentech US 3 896 145; 3 337 570; 3 904 682; 4 009 197; 4 223 299; a 2 562 830 a patří sem také specifické látky uvedené v Merckově Indexu. Předkládaný vynález považuje tyto sloučeniny za rozpustné v oleji.

10

Tato a další provedení se popisují nebo jsou zřejmá z následujícího podrobného popisu.

Podstata vynálezu

15

Předkládaný vynález se týká injekčního prostředku pro použití v humánním a veterinárním lékařství s dlouhodobým působením v závislosti na zvoleném konkrétním terapeutickém prostředku a léčné indikaci. Prostředky podle vynálezu obsahuje:

20

a) terapeutický prostředek zvolený ze skupiny například insekticidů, akaricidů, parazitocidů, látek podporujících růst a v oleji rozpustných nesteroidních protizánětlivých látek, NSAID

b) hydrogenovaný ricinový olej, a

25

c) hydrofobní nosič obsahující:

(i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyleoleát nebo jejich kombinaci,

30

(ii) acylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty a triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové.

Injekční prostředky s dlouhodobým působením výhodněji obsahují

35

(a) terapeutický prostředek zvolený ze skupiny například avermectinů, milbemycinů, kyseliny nodulisporové a jejích derivátů, estrogenů, progestinů, androgenů, fenylypyrazolů a inhibitorů COX-2,

(b) hydrogenovaný ricinový olej, a

40

(c) hydrofobní nosič obsahující:

(i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyleoleát, nebo jejich kombinaci,

45

(ii) acetylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty nebo triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci.

50

Formulace podle předkládaného vynálezu podstatně prodlužují trvání účinku. Pod termínem „acyl“ mají přihlašovatelé na mysli skupinu organické kyseliny, ve které je skupina OH karboxylové skupiny nahrazena nějakým jiným substituentem; tj. RCO, kde R je například C₁–C₁₀-alkylová skupina nebo karbocyklická aromatická nebo heteroaromatická skupina. Mezi příklady těchto skupin patří acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl a benzoyl. Termín „prodloužené trvání účinku“ znamená, že účinky terapeutického prostředku trvají déle než po dobu, která se normálně dosahuje při injekci terapeutického prostředku hostiteli, s použitím běžného nosiče podle dosavadního stavu techniky. Protože běžné injekční prostředky jsou v oboru dobře známé, zkušený odborník může tomuto termínu snadno porozumět. Obecně může

55

být účinnost prodloužena v závislosti na prostředku, hostiteli a stavu onemocnění po dobu až do 120 dnů do až 180 dnů. Výhodné období, po které je trvání působení prostředku prodlouženo, zahrnuje dobu od 14 dnů do 180 dnů, 30 dnů až 150 dnů, 42 dnů až 120 dnů a 60 dnů až 90 dnů. Aniž by si autoři přáli být vázáni teorií, předpokládá se, že toto prodloužení účinnosti se dosahuje
 5 proto, že formulace podle vynálezu významně zvyšují plazmatickou koncentraci ve tkáni po prodloužené období až do přibližně 2 týdny až přibližně 24 týdnů, přičemž jsou pozorována časová období až do přibližně 6, 8, 10, 12, 16 a 20 týdnů. Co se týče avermectinů a milbemycinů bylo zjištěno, že předkládané formulace mají podstatně prodlouženou dobu trvání účinku proti
 10 vnitřním a vnějším parazitům ve srovnání s injekčními prostředky s obsahem avermectinů nebo milbemycinů podle dosavadního stavu techniky. Navíc poskytují předkládané formulace pro avermectin a milbemycin podstatně vyšší koncentrace v plazmě 42. den než předcházející dlouhodobě působící formulace, čímž se dosahuje účinnosti pro všechny citlivé druhy parazitů.

Výhodný injekční prostředek s dlouhodobým působením obsahuje:

- 15
- (a) přibližně 1,0 až přibližně 10,0 % hmotnost/objem terapeutického prostředku,
 - (b) přibližně 1 až přibližně 3 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje, a
 - 20 (c) hydrofobní nosič obsahující
 - (i) přibližně 30 až přibližně 45 % objemových triacetinu; benzylbenzoátu nebo ethyleléátu; a
 - (ii) přibližně 55 až 70 % objemových acetylovaných monoglyceridů, propyldikaprylátů/di-
 25 kaprátů nebo triglyceridů kyseliny kaprylové/kapronové.

Ještě výhodnější jsou výše uvedené formulace, ve kterých je přítomno přibližně 1,0 až přibližně 5,0 % hmotnost/objem terapeutického prostředku. Zvláště výhodné jsou formulace podle vynálezu, ve kterých je přítomno přibližně 2,5 až přibližně 5,0 % hmotnost/objem terapeutického
 30 prostředku.

Zvláště výhodná formulace podle předkládaného vynálezu s dlouhodobým působením obsahuje:

- 35
- (a) sloučeninu avermectinu nebo milbemycinu,
 - (b) hydrogenovaný ricinový olej, a
 - (c) triacetin a acetylované monoglyceridy.

40 Ve zvláště výhodném provedení obsahuje formulace podle předkládaného vynálezu s dlouhodobým působením:

- (a) přibližně 1,0 až přibližně 5,0 % hmotnost/objem sloučeniny avermectinu nebo milbemycinu,
- 45 (b) přibližně 0,5 až přibližně 3,5 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje, a
- (c) přibližně 30 až přibližně 45 % objemových triacetinu a přibližně 55 až přibližně 70 % objemových acetylovaných monoglyceridů.

50 V nejvýhodnějším provedení obsahuje formulace s dlouhodobým působením:

- (a) 3,15 % hmotnost/objem ivermectinu,
- (b) 1 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje, a

55

(c) 40 % objemových triacetinu a až do 60 % objemových acetylovaných monoglyceridů.

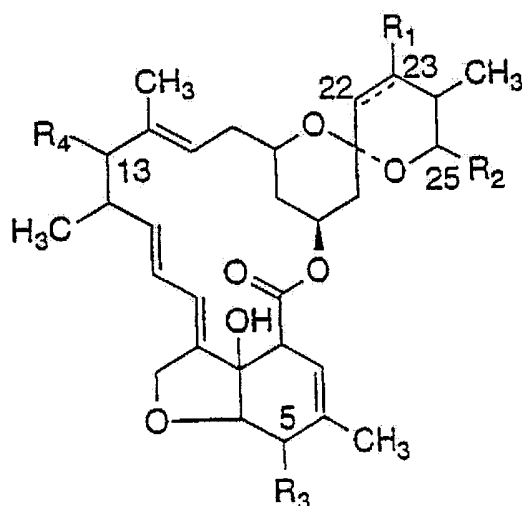
Dalším předmětem vynálezu je poskytnutí způsobu pro prevenci nebo léčení napadení parazity nebo hmyzem u hostitele v případě potřeby po prodloužené období podáním jedné dávky injekčního prostředku s dlouhodobým působením, přičemž tento prostředek obsahuje příslušný terapeutický prostředek. Délka trvání je například až do přibližně jednoho měsíce až přibližně šesti měsíců v závislosti na účinné látce, hostiteli a indikaci. Byla pozorována prodloužení účinku trvající od až do přibližně 2 měsíců do přibližně 5 měsíců a zvláště od až do 3 měsíců do až 4 měsíců. Další provedení předkládaného vynálezu spočívá v podpoře růstu zvířat podáním jediné dlouhodobě působící formulace podle předkládaného vynálezu, kde terapeutickým prostředkem je estrogen, progestin nebo androgen.

Dalším provedením předkládaného vynálezu je způsob léčení zánětu, bolesti nebo horečky u hostitele po prodloužené období v případě potřeby podáním jediné dávky formulace podle předkládaného vynálezu, kde terapeutickými prostředky jsou látky NSAID rozpustné v oleji. Zvláště výhodným provedením vynálezu je způsob prevence nebo léčení napadení dobytka parazity minimálně po dobu 42 dnů, který zahrnuje podání uvedenému dobytku jediné dávky dlouhodobě působícího injekčního prostředku podle předkládaného vynálezu, kde terapeutickým prostředkem je avermectin nebo milbemycin.

Mezi terapeutické prostředky používané ve formulacích podle vynálezu patří všechny známé avermectiny, milbemyciny, kyselina nodulisporová a její deriváty, estrogeny, progestiny, androgeny, v oleji rozpustné látky NSAID, fenylypyrazoly, substituované pyridylmethylové sloučeniny a prostředky, které působí jako regulátory hmyzího růstu, a které jsou kompatibilní ve formulacích podle vynálezu pro zamýšlené použití. Spadají sem také esterové a amidové deriváty těchto sloučenin tam, kde jsou použitelné stejně jako formy solí. Konkrétní sloučeniny patřící do terapeutických prostředků jsou odborníkovi v oboru dobře známy. Podobně bude odborníkovi v oboru dobře známo konkrétní onemocnění, stejně jako použitelná dávka.

Avermectiny a milbemyciny sdílejí stejný společný šestnáctičlenný makrocyclický laktonový kruh; milbemyciny však nemají disacharidový substituent v poloze 13 laktonového kruhu.

I když je v oboru známo mnoho avermectinových sloučenin, reprezentativní struktura této skupiny sloučenin má následující obecný vzorec:



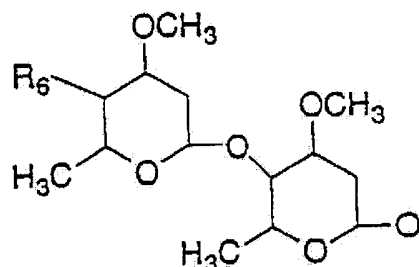
kde přerušovaná čára označuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu v poloze 22,23;

R₁ je atom vodíku nebo hydroxy za podmínky že R₁ je přítomno pouze v případě, kdy přerušovaná čára označuje jednoduchou vazbu;

R_2 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenyl s 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku;

- 5 R_3 je hydroxy, methoxy nebo $=NOR_5$, kde R_5 je atom vodíku nebo nižší alkyl; a

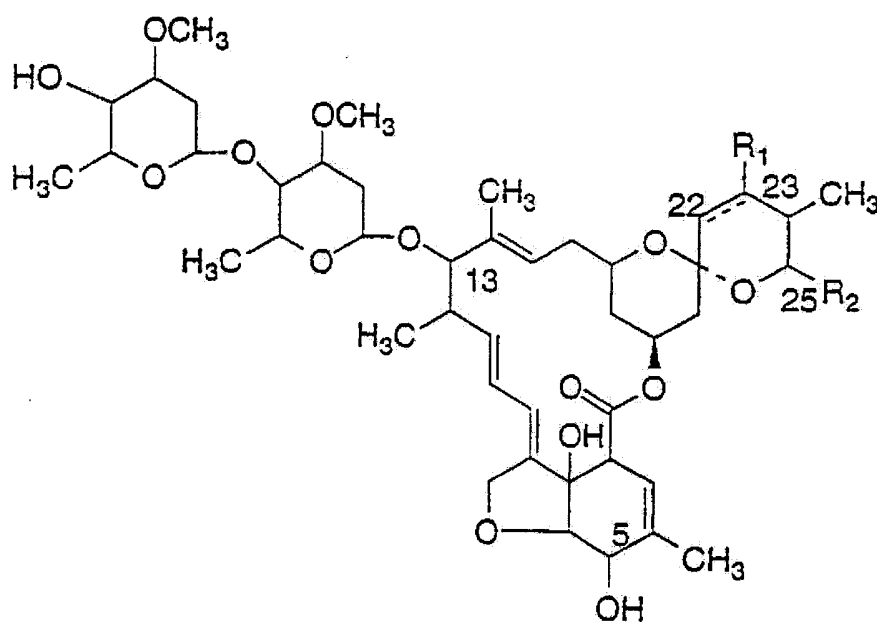
R_4 je atom vodíku, hydroxy nebo skupina



kde R_6 je hydroxy, amino, mono- nebo di- nižší alkylamino nebo nižší alkanoylamino.

10

Výhodné sloučeniny jsou avermectin B1a/B1b (abamectin), 22,23-dihydroavermectin B1a/B1b (ivermectin) a 4''-acetylamino-5-ketoximinoderivát avermectinu B1a/B1b. Jak abamectin, tak i ivermectin jsou schválené antiparazitické prostředky se širokým spektrem účinku. Struktury abamectinu a ivermectinu jsou následující:



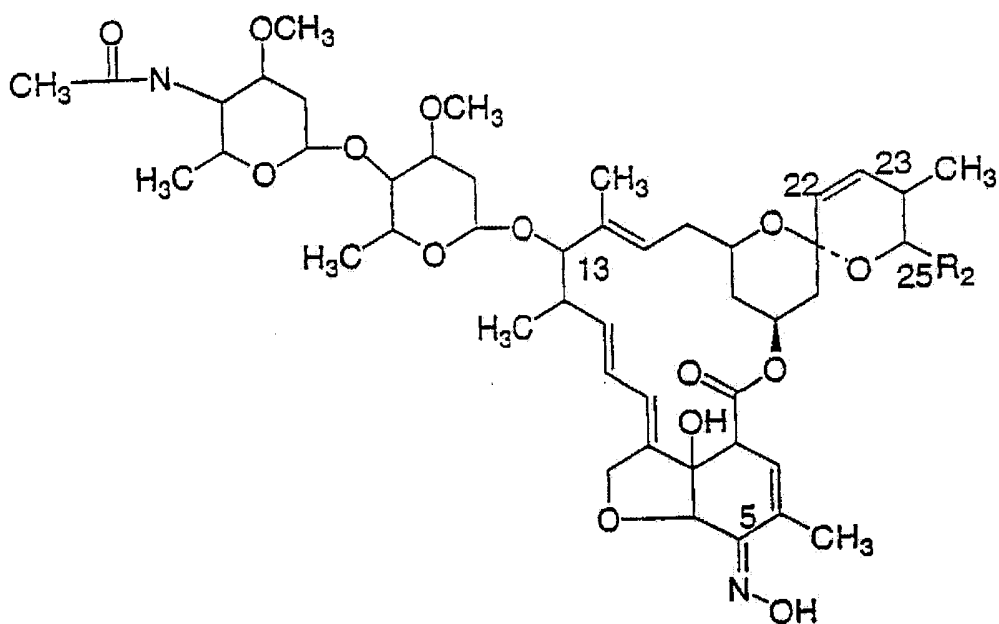
15

kde pro abamectin znamená přerušovaná čára dvojnou vazbu a skupina R_1 není přítomna a pro ivermectin znamená přerušovaná čára jednoduchou vazbu a R_1 je atom vodíku; a

R_2 je izopropyl nebo *sek*-butyl.

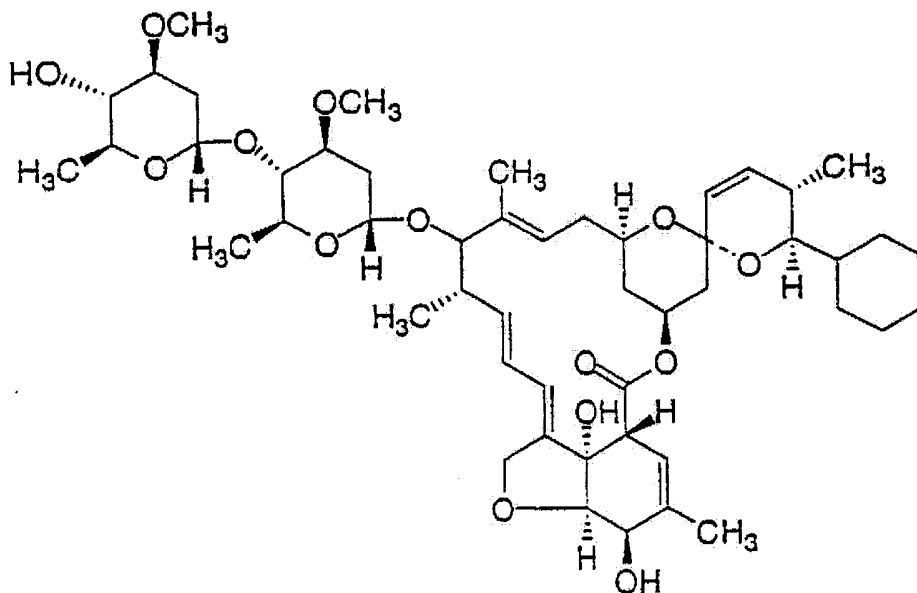
20

4''-acetylamino-5-ketoximinoderiváty avermectinu B1a/B1b mají následující strukturní vzorec:



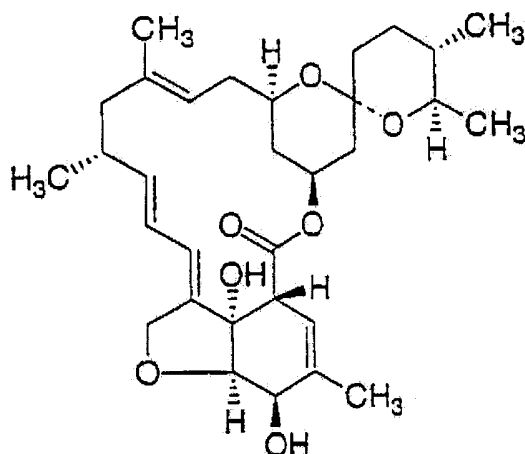
kde R₂ je izopropyl nebo *sek*-butyl.

- 5 Avermectinové produkty se obvykle připravují jako směs alespoň 80 % sloučeniny, kde R₂ je *sek*-butyl a ne více než 20 % sloučeniny, kde R₂ je izopropyl. Další výhodné avermectiny zahrnují ememectin, epinomectin a doramectin. Doramectin se popisuje v patentu US 5 089 490 a EP 214738. Tato sloučenina má následující strukturu:

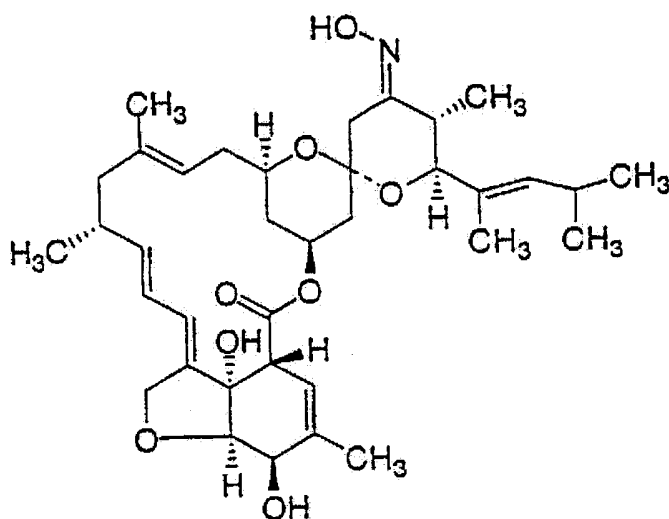


- 10 V předkládaném vynálezu je zvláště výhodný ivermectin.

Reprezentativní struktura pro milbemycin je struktura pro milbemycin α_1 :



Zvláště výhodný milbemycin je moxidectin, který má následující strukturu:



- 5 Sloučenina je popsána v patentu US 5 089 490.

Insekticidy uvažované v předkládaném vynálezu jsou také v oboru dobře známé a mezi tyto sloučeniny patří substituované pyridylmethylové deriváty a fenylypyrazoly. Zvláště výhodný substituovaný pyridylmethylový derivát je imidacloprid. Zvláště výhodný fenylypyrazol je fipronil, jehož chemický název je 5-amino-3-kyano-1-(2,6-dichlor-4-trifluormethylfenyl)-4-trifluormethylpyrazol.

Fipronil je v oboru dobře známý jako prostředek proti blehám a klíšťatům. Mezi další insekticidy zahrnuté do vynálezu patří regulátory hmyzího růstu. Mezi zvláště výhodné regulátory hmyzího růstu patří difluorbenzuron, lufenuron, methopren, fenoxycarb, pyriproxyfen a cyromazin.

Konkrétní estrogenové, progestinové a androgenové sloučeniny jsou odborníkovi v oboru dobře známé. Zvláště výhodné sloučeniny z této třídy zahrnují progesteron, estradiolbenzoát a trenbolonacetát.

V oleji rozpustné látky NSAID jsou odborníkům také dobře známé. Výhodnými třídami těchto látek NSAID jsou indol- a indenocetové kyseliny a heteroaryloctové kyseliny. Mezi zvláště

výhodné sloučeniny patří indomethacin, ketorolac, caprofen, flunixin, ketoprofen, meloxicam, naproxen a fenylbutazon.

5 Hydrogenovaný ricinový olej je čištěný, hydrogenovaný a zápachu zbavený ricinový olej složený hlavně z triglyceridu kyseliny hydroxystearové. Hydrogenovaný ricinový olej se snadno připravuje použitím normálních technik známých odborníkům v oboru pro výrobu hydrogenovaných ricinových olejů a jednou z vhodných forem hydrogenovaného ricinového oleje je forma dostupná komerčně pod obchodním názvem „Thixcin R“ z firmy NL Industries. Aniž by si autoři 10 přáli být vázáni teorií, zdá se, že hydrogenovaný ricinový olej jako voskovitá hydrofobní pevná látka zůstane na místě injekce a zachycuje terapeutický prostředek po difuzi hydrofobního nosiče z místa injekce. Právě tato matrice hydrofobní hydrogenovaný ricinový olej/terapeutický prostředek vytváří „zásobu“ účinné látky, která z místa injekce pomalu difunduje po delší dobu. Hydrogenovaný ricinový olej tvoří přibližně 1 % hmotnost/objem formulace podle vynálezu.

15 Hydrofobní nosič podle předkládaného vynálezu obsahuje směs

- (i) triacetinu, benzybenzoátu, ethyloleátu nebo jejich kombinací; a
 - (ii) acylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty nebo triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci.
- 20

Tyto sloučeniny stejně jako jejich zdroje jsou v oboru dobře známy. Například triacetin (glyceryltriacetát nebo glyceroltriacetát) a acylované monoglyceridy (dostupné pod obchodním názvem „Myvacet 9-45“ od firmy Quest International). Poměr složky (i) ke složce (ii) použité 25 v předkládaném prostředku je obecně od 45:55 do 30:70; s výhodou je tento poměr přibližně 40:60. Navíc k hydrogenovanému ricinovému oleji, terapeutickému prostředku a hydrofobnímu nosiči může formulace obsahovat jiné inertní složky, jako jsou antioxidanty a/nebo ochranné látky. Do formulace podle vynálezu může být přidán antioxidant jako je propylgalát, BHA (butylovaný hydroxyanisol), BHT (butylovaný hydroxytoluen), monothioglycerol apod. Antioxidanty se obecně do prostředku přidávají v množství od přibližně 0,01 do přibližně 2,0 % hmotnost/objem. Ochranné látky jako jsou parabeny (methylparaben a/nebo propylparaben) se 30 v prostředku vhodně používají v množstvích od přibližně 0,01 do přibližně 2,0 % hmotnost/objem.

35 Injekční prostředek s dlouhodobým působením podle předkládaného vynálezu může být vyroben přidáním disperze hydrogenovaného ricinového oleje v acylovaných monoglyceridech, propyldikaprylátech/dikaprátech nebo triglyceridech kyseliny kaprylové/kapronové k roztoku obsahujícímu terapeutický prostředek a jakékoli jiné inertní složky v triacetinbenzybenzoátu nebo ethyloleátu a smísením směsi až do dosažení homogenity. Protože prostředek s dlouhodobým 40 působením je určený pro injekční podávání, je nutné, aby byl sterilní. Sterilizace teplem se obecně nepoužívá v situaci, kdy jsou složkou prostředku avermectinové nebo milbemycinové sloučeniny, protože tyto sloučeniny jsou při teplotách v autoklávu nestabilní. V těchto případech je výhodnější membránová sterilizace pro rozpuštěné pevné látky a sterilizace zářením gama pro hydrogenovaný ricinový olej. Sterilní hydrogenovaný ricinový olej se asepticky disperguje v produktu a ten se potom asepticky balí.

45

Formulace podle předkládaného vynálezu je použitelná také pro jiné sloučeniny používané pro injekční podávání, pokud jsou tyto sloučeniny rozpustné ve směsi hydrogenovaného ricinového oleje a hydrofobního nosiče. Další sloučeniny, které mohou být v předkládané formulaci použity, 50 jsou jiné antiparazitické prostředky a antibiotika, vitaminové a minerální doplňky s léčebným účinkem a jiné prostředky, u kterých je možno jejich léčebnému účinku napomoci jejich podáváním po delší dobu. Tyto sloučeniny by opět byly známy odborníkovi v oboru.

Prostředky s dlouhodobým působením podle vynálezu se podávají teplokrevným živočichům 55 jako jsou lidé, hovězí dobytek, ovce, vepři, kočky, psi, koně apod. intramuskulární nebo

subkutánní injekcí. Množství terapeutické látky závisí na jejím druhu, léčeném živočichu, stavu onemocnění a vážnosti stavu onemocnění. Určení těchto faktorů je na ošetřujícím odborníkovi. Obecně obsahuje takový prostředek normálně přibližně 0,005 až přibližně 50 % hmotnost/objem terapeutického prostředku. Výhodné formulace obsahují přibližně 0,01 až 10 % hmotnost/objem terapeutického prostředku a zvláště výhodné formulace obsahují přibližně 2,5 až přibližně 5 % hmotnost/objem terapeutického prostředku. Pro avermectiny a milbemyciny se budou obecně připravovat formulace pro podávání od přibližně 0,1 do přibližně 2 mg/kg, s výhodou od přibližně 0,4 do přibližně 0,85 mg/kg a nejvýhodněji od přibližně 0,6 do přibližně 0,7 mg/kg účinné složky. Výhodný objem dávky je přibližně 1 ml pro ošetření přibližně 50 kg tělesné hmotnosti, přičemž prostředek obsahuje od přibližně 5 do přibližně 50 mg účinné látky na mililitr roztoku nebo přibližně 0,5 až přibližně 10 % hmotnost/objem, s výhodou přibližně 2,5 až přibližně 5 % hmotnost/objem. V závislosti na účinnosti sloučeniny a léčeném živočichovi jsou použitelné již dávky přibližně 0,3 % hmotnost/objem účinné složky. Pro kyselinu nodulisporovou a její deriváty je výhodný prostředek obsahující přibližně 0,005 až přibližně 5 % hmotnost/objem účinné sloučeniny.

Předkládaný vynález poskytuje prodlouženou dobu léčení. Pro avermectiny a milbemyciny se dosáhne minimálně 42 dnů účinnosti proti endo- a ektoparazitům, aniž by bylo způsobeno podráždění tkáně. Prodloužená doba pro další terapeutické prostředky může být snadno určena odborníkem v oboru a je určována takovými faktory jako je terapeutický prostředek, stav onemocnění, hostitel a vážnost infekce. I když výše uvedené formulace obsahují avermectin a hydrogenovaný ricinový olej v triacetinu poskytovaly delší trvání hladin v plazmě ve srovnání s formulací bez hydrogenovaného ricinového oleje, nebyly dosaženy hladiny v plazmě účinné proti všem parazitickým druhům 42. den. Naopak předkládaný prostředek používají avermectiny nebo milbemyciny překvapivě poskytuje významně vyšší koncentrace v plazmě i v den 42 a dále. Předkládaný prostředek je také účinný proti klíšťatům a druhu *Dermatobia hominis* po dobu až 75, popřípadě 140 dnů.

Následující příklady se poskytují pro úplnější porozumění vynálezu. Nemají však být považovány za omezení vynálezu.

Použité zkratky: Thixcin R – hydrogenovaný ricinový olej
Myvacet 9–45 – acetylované monoglyceridy
BHA – butylovaný hydroxyanisol
BHT – butylovaný hydroxytoluen

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Materiál	%	Množství
Ivermectin	3,15 % hmotnostních	17,6 g
n-propylgalát	0,02 % hmotnostních	0,10 g
Thixcin R	1,0 % hmotnostních	5,0
triacetin	40,0 % hmotnostních	200,0 g
Myvacet 9–45	do 100 % hmotnostních	do 500,0 g

Triacetin byl přidán k n-propylgalátu a ivermectinu v Erlenmyerově baňce a směs byla míchána až do rozpuštění veškerého n-propylgalátu. Myvacet 9–45 byl vložen do neskleněné kádinky ve vodní lázni ohřáté na 50 °C a míchán při nízké rychlosti dispergačním míchadlem, dokud nedosáhla teplota směsi 50 °C. Thixcin R byl potom pomalu přidán do míchaného materiálu Myvacet 9–45. Když byl přidán veškerý Thixcin R, rychlost míchadla byla pomalu zvýšena na 60 ot/min a míchání pokračovalo 20 min. Kádinka byla vyjmuta z vodní lázně a ponechána

ochladit na 30 °C, přičemž míchání pokračovalo při přibližně 25 ot/min. Roztok triacetinu byl přidán ke směsi Thixcin R/Myvacet 9–45 a kapaliny byly míchány až do homogenity.

5 Příklad 2

Materiál	%	Množství/2000 l
Ivermectin	3,15 % hmotnostních	63,0 kg
triacetin	40,0 % objemových	800,0 l
hydrogenovaný ricinový olej	1,0 % hmotnostních	20,0 kg
BHT	0,02 % hmotn./obj.	0,4 kg
methylparaben	0,18 % hmotn./obj.	3,6 kg
propylparaben	0,02 % hmotn./obj.	0,4 kg
Myvacet 9–45	do 100 % objemových	do 1200,0 l

Ivermectin, BHT, methyl- a propylparaben byly rozpuštěny v 800 l triacetinu a roztok byl sterilně přefiltrován do zásobníku o objemu 2000 l opatřeného míchadlem. Myvacet 9–45 byl sterilně zfiltrován do 150 l zásobníku schopného udržovat teplotu obsahu 60 °C a opatřeného míchadlem a možností aseptického přidávání sterilního prášku. V hydrogenovaném ricinovém oleji byl dispergován Myvacet 9–45 sterilizovaný zářením gama a disperze byla zahřívána na 50 °C, potom převedena do roztoku triacetinu pomocí mikrofluidizéru. Kapaliny byly míchány až do homogenity a asepticky baleny do zásobníků z polyethylenu s nízkou hustotou.

Příklad 3

U hovězího dobytka byly určovány plazmatické koncentrace ivermectinu podaného jednorázově subkutánně v dávce 630 µg/kg tělesné hmotnosti ve dvou formulacích: formulace I obsahuje ivermectin 3,15 %, n–propylgalát 0,02 %, Thixcin R 1,5 % a triacetin do 100 %; formulace II má složení uvedené v příkladu 2. Střední plazmatické hladiny (ng/ml) se uvádějí v následující tabulce:

Formulace	Dny po podání					
	3	14	21	28	35	42
I	80	18	10	6	4	2
II	21	25	22	16	13	9

Střední koncentrace v plazmě pro formulaci II byla 70. den vyšší než 3 ng/ml.

Hladina formulace I v plazmě 42. den (2 ng/ml) není dostatečně účinná proti *Cooperia onocophora* a *Nematodirus*, kdy jsou nutné plazmatické koncentrace ivermectinu 3 až 4 ng/ml.

Příklad 4

Pro umožnění výroby ve velkém měřítku byl vyvinut následující způsob, který poskytuje produkt splňující stejné požadavky na uvolňování jako produkt vyrobený v příkladu 2. Složení je také stejné jak bylo použito v příkladu 2. Ivermectin, BHT, methyl- a propylparaben se rozpustí ve směsi triacetinu a Myvacetu 9–45. Roztok se sterilně zfiltruje. Ve sterilním roztoku se asepticky disperguje hydrogenovaný ricinový olej sterilizovaný zářením gama použitím in–line systému ejektor/homogenizátor. Takovým in–line systémem může být systém typu Flashblend. Produkt se zahřívá a recirkuluje systémem až do dosažení teploty produktu od 42 do 50 °C. Výrobek se potom asepticky balí.

I když byla nyní podrobně popsána výhodná provedení předkládaného vynálezu, je zřejmé, že vynález definovaný v přiložených nárocích není omezen konkrétními detaily uvedenými v popisu a je možno mnoho zjevných variací, aniž by došlo k odchýlení od podstaty nebo rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje

a) terapeutický prostředek zvolený ze skupiny insekticidů, akaricidů, parazitocidů, látek zvyšujících růst a nesteroidních protizánětlivých látek rozpustných v oleji,

b) hydrogenovaný ricinový olej a

c) hydrofobní nosič, obsahující

i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyloleát nebo jejich kombinaci a

ii) acylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty a triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci.

2. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje

a) terapeutický prostředek, zvolený ze skupiny avermectinů, milbemycinů, kyseliny nodulisporové a jejich derivátů, estrogenů, progestinů, androgenů, substituovaných pyridylmethylových derivátů, fenylypyrazolů a inhibitorů COX-2,

b) hydrogenovaný ricinový olej a

c) hydrofobní nosič, obsahující

i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyloleát nebo jejich kombinaci a

ii) acetylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty, triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci.

3. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje

a) 1,0 až 10,0 % hmotnost/objem terapeutického prostředku,

b) 0,3 až 5 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje,

c) hydrofobní nosič, obsahující

i) 30 až 45 % objemových triacetinu, benzylbenzoátu nebo ethyloleátu,

ii) 55 až 70 % objemových acetylovaných monoglyceridů, propyldikaprylátů/dikaprátů nebo triglyceridů kyseliny kaprylové/kapronové.

4. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- 5 a) 1,0 až 10 % hmotnost/objem terapeutického prostředku,
- b) 0,3 až 5 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje,
- c) hydrofobní nosič, obsahující
- 10 i) 30 až 45 % objemových triacetinu, benzylbenzoátu nebo ethyloleátu,
- ii) 55 až 70 % objemových acetylovaných monoglyceridů, propyldikaprylátů/dikaprátů nebo triglyceridů kyseliny kaprylové/kapronové.
- 15 5. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 2,5 až 5 % hmotnost/objem terapeutického prostředku.
6. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako terapeutický prostředek avermectin nebo milbemycin.
- 20 7. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako avermectin obsahuje ivermectin, abamectin, ememectin, eprinomectin nebo doramectin a jako milbemycin obsahuje moxidectin.
- 25 8. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje estrogen, progestin nebo androgen.
9. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako estrogen, progestin nebo androgen obsahuje estradiolbenzoát, progesteron nebo
- 30 trenbolonacetát.
10. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje kyselinu nodulisporovou nebo její deriváty.
- 35 11. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje substituovaný pyridylmethylový derivát nebo fenylpyrazol.
12. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje imidacloprid nebo finpronil.
- 40 13. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje inhibitor COX-2.
- 45 14. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje nesteroidní protizánětlivou látku, rozpustnou v oleji.
15. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje caprofen, flunixin, ketoprofen, meloxicam, naproxen
- 50 nebo fenylbutazon.
16. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje regulátor růstu hmyzu.

17. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 16, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako terapeutický prostředek obsahuje diflubenzuron, lufenuron, methopren, fenoxycarb, pyriproxyfen nebo cyromazin.
- 5 18. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje antioxidant nebo ochrannou látku.
- 10 19. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 1 až 3,0 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje a hydrofobní nosič obsahuje 40 % objemových triacetinu, benzylbenzoátu nebo ethyloléátu a 60 % objemových acetylovaných monoglyceridů, propyldikaprylátů/dikaprátů nebo triglyceridů kyseliny kaprylové/kapronové.
- 15 20. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:
- a) 1,0 až 5,0 % hmotnost/objem avermectinové sloučeniny,
- b) 1 až 3 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje
- 20 c) 30 až 45 % objemových triacetinu a 55 až 70 % objemových acetylovaných monoglyceridů.
- 25 21. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje
- a) 3,14 % hmotnost/objem ivermectinu,
- b) 1 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje a
- 30 c) 40 % objemových triacetinu a až 60 % objemových acetylovaných monoglyceridů.
22. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje antioxidant.
- 35 23. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje ochrannou látku.
- 40 24. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 22, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje antioxidant ze skupiny n-propylgallát, butylovaný hydroxyanisol, butylovaný hydroxytoluen a monothioglycerol.
25. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 23, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ochranná látka volí z parabenů.
- 45 26. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje antioxidant ze skupiny n-propylgallát, butylovaný hydroxyanisol, butylovaný hydroxytoluen a monothioglycerol.
- 50 27. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 26, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje ochranné látky zvolené z parabenů.
- 55 28. Injekční prostředek s dlouhodobým účinkem podle nároku 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje butylovaný hydroxytoluen a jednu nebo více ochranných látek ze skupiny parabenů.

29. Použití kombinace, obsahující

- a) terapeutický prostředek, zvolený ze skupiny avermectin nebo milbemycin,
- 5 b) hydrogenovaný ricinový olej a
- c) hydrofobní nosič, obsahující
 - i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyloléat nebo jejich kombinaci a
 - 10 ii) acetylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty, triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci

pro výrobu injekčního prostředku pro prevenci nebo léčení napadení parazity.

30. Použití kombinace, obsahující

- a) terapeutický prostředek, zvolený ze skupiny insekticidů, akaricidů, parazitocidů, látek zvyšujících růst a nesteroidních protizánětlivých látek rozpustných v oleji,
- 20 b) hydrogenovaný ricinový olej a
- c) hydrofobní nosič, obsahující
 - i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyloléat nebo jejich kombinaci a
 - 25 ii) acylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty, triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci

30 pro výrobu injekčního prostředku s dlouhodobým účinkem minimálně 42 dnů po jedné dávce pro prevenci nebo léčení napadení parazity.

31. Použití kombinace, obsahující

- 35 a) terapeutický prostředek, zvolený ze skupiny avermectinů, milbemycinů, kyseliny nodulisporové a jejich derivátů, estrogenů, progestinů, androgenů, substituovaných pyridylmethylových derivátů, fenylypyrazolů a inhibitorů COX-2,
- b) hydrogenovaný ricinový olej a
- 40 c) hydrofobní nosič, obsahující
 - i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyloléat nebo jejich kombinaci a
 - 45 ii) acetylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty, triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci

pro výrobu injekčního prostředku s dlouhodobým účinkem minimálně 42 dnů po jedné dávce pro prevenci nebo léčení napadení parazity.

32. Použití kombinace, obsahující

- a) 3,14 % hmotnost/objem ivermectinu,
- 55 b) 1 % hmotnost/objem hydrogenovaného ricinového oleje a

c) 40 % objemových triacetinu a až 60 % objemových acetylovaných monoglyceridů

5 pro výrobu injekčního prostředku s dlouhodobým účinkem minimálně 42 dnů po jedné dávce pro prevenci nebo léčení napadení parazity.

33. Použití podle nároku 31, při němž terapeutickým prostředkem je kyselina nodulisorová nebo její deriváty.

10 **34.** Použití podle nároku 33, při němž parazitem jsou blechy.

35. Použití podle nároku 31, při němž terapeutickým prostředkem je substituovaný pyridylmethylový derivát nebo fenylpyrazol.

15 **36.** Použití podle nároku 35, při němž terapeutickým prostředkem je imidacloprid nebo fipronil a parazitem jsou blechy.

37. Použití kombinace, obsahující

20 a) terapeutický prostředek ze skupiny estrogen, progestin nebo androgen,

b) hydrogenovaný ricinový olej a

25 c) hydrofobní nosič, obsahující

i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyloléat nebo jejich kombinaci a

ii) acetylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty, triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci

30 pro výrobu injekčního prostředku s dlouhodobým účinkem pro podporu růstu živočichů.

38. Použití kombinace, obsahující

35 a) terapeutický prostředek ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv, rozpustných v oleji,

b) hydrogenovaný ricinový olej a

40 c) hydrofobní nosič, obsahující

i) triacetin, benzylbenzoát nebo ethyloléat nebo jejich kombinaci a

ii) acylované monoglyceridy, propyldikapryláty/dikapráty, triglyceridy kyseliny kaprylové/kapronové nebo jejich kombinaci

45 pro výrobu injekčního prostředku s dlouhodobým účinkem pro léčení zánětů, bolesti nebo horečky.

50

Konec dokumentu
