

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/16

A61K 31/4453 A61P 33/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01812376.7

[43] 公开日 2003 年 9 月 3 日

[11] 公开号 CN 1440280A

[22] 申请日 2001.6.25 [21] 申请号 01812376.7

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 6 [33] DE [31] 10032879.2

[86] 国际申请 PCT/EP01/07200 2001.6.25

[87] 国际公布 WO02/02087 德 2002.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.6

[71] 申请人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 A·哈德尔

G·冯萨姆森-希梅尔斯特杰纳

B·W·克吕格尔 H·梅尔霍恩

J·施密德特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 邵红

权利要求书 2 页 说明书 10 页

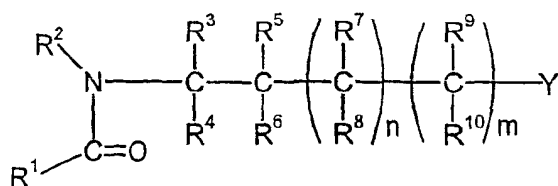
[54] 发明名称 用于预防人类和动物寄生虫感染的
驱虫药 II

[57] 摘要

本发明涉及包含能用作驱虫剂的含有某些活性化合物的组合物及其用于预防人类或动物被感染期的寄生性扁虫感染的用途。所述活性组分是环酰胺类或无环酰胺类。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 防止蠕虫寄生虫的组合物，其特征在于，该组合物包含至少一种式(I)化合物



5 其中

Y 表示氢、任选取代的烷基或表示基团 O-X，

X 表示氢、COR¹¹、COOR¹²、R¹³，

R¹ 表示任选取代的烷基、链烯基、环烷基或环烯基，

R²、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 相同或不同并且表示任选取代的烷基或链烯基，

10 R³ - R¹⁰ 相同或不同并且表示氢或表示任选取代的链烯基，其中 R² 和 R³ 与其相连的原子一起也可形成任选取代的单环和

n 和 m 相同或不同并且为 0 或 1，条件是如果 n 和 m 为 0，则 X 不表示氢或 R¹³。

15 2. 按照权利要求 1 的防止蠕虫寄生虫的组合物，其特征在于，它包含至少一种式(I)化合物

其中

Y 表示氢、C₁-C₆ 烷基或表示基团 O-X，

X 表示氢、COR¹¹ 或 R¹³，

20 R¹ 表示 C₃-C₇-环烷基、C₃-C₇-环烯基、C₁-C₂-烷基-C₃-C₇-环烷基、C₁-C₂-烷基-C₃-C₇-环烯基，其中上述基团的环烷基或环烯基环任选被 C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-二亚烷基桥至多三取代，或

R¹ 表示 C₁-C₇-烷基或 C₃-C₇-链烯基，

R²、R¹¹、R¹³ 相同或不同并表示 C₁-C₆-烷基，

25 R³ - R⁶ 相同或不同并且表示氢或 C₁-C₆-烷基，其中 R² 和 R³ 与其相连的原子一起可形成 5 元或 6 元单环，和

n 表示 1 和 m 表示 0。

3. 防治蠕虫寄生虫的方法，其特征在于，将权利要求 1 的式(I)化

合物作用于蠕虫和/或其栖息地。

4. 按照权利要求 1 的式 (I) 化合物用于防治寄生蠕虫的用途。

5. 制备防止蠕虫寄生虫的组合物的方法，其特征在于，将权利要求 1 的式 (I) 化合物与增容剂和/或表面活性剂混合。

用于预防人类和动物寄生虫感染的驱虫药 II

5 本发明涉及包含某些适合作为驱虫剂的活性化合物的组合物及其用于预防人类或动物被感染期的寄生性扁虫感染的用途。该组合物被用于皮肤抵抗扁虫，即能透过皮肤进入宿主体内的尾蚴的感染期。

多种扁虫种属导致人类和动物严重的疾病。特别是在热带国家，血吸虫种的感染导致慢性疾病并经常导致死亡。重要的病原体是曼氏血吸虫、埃及血吸虫和日本血吸虫。被感染的是当地的居民、游客、
10 人道主义援助机构的工作人员以及士兵。在感染人的时候，存在于开放性水域水中的感染性的尾蚴通过皮肤进入人体。

在温带气候国家，同样存在不同种类毛毕血吸虫和 *Ornithobilharzia* 尾蚴对人类感染的问题，这些尾蚴可钻入皮肤并引起皮炎。这些感染发生于在内陆水域或海岸的业余活动和钓鱼、池塘
15 养渔业或土地灌溉期间。一般地，在日常生活的很多情况下，皮肤与可能污染/感染的水的接触是不可避免的。

然而，按照本发明用驱虫活性物质预处理皮肤可预防病原体的入侵。

以前已经测试了一些化合物对其预防这些寄生虫感染的适用性。
20 但至今所描述的用于本发明目的的物质在经皮肤或口服进入体内时具有毒性：

因此，例如六氯酚对曼氏血吸虫的尾蚴具有杀死作用 (Fripp, P. J. and Armstrong, F. I., The efficacy of hexachlorophene skin cleanser as a cercariae repellent (作为尾蚴驱虫药的六氯酚皮肤清洁剂的功效)。South African Med. J. 47: 1973, 526-527)。由于对健康的危险，尤其是对肝脏的损害，六氯酚不能用于人类皮肤。与皮肤接触和当吞服时具有毒性，可能引起畸形并可能致癌 [Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Richtlinie 93/72/EWG vom 1. Sept. 1993, 增刊第 I 和第 II 期 (EU
25 Gefahrstoff-Verordnung), 补充至 1999, Amtsblatt der EUL258A, 30 36. Jahrgang, 16. Okt. 1993, 补充至 1997]。

氯硝柳胺对尾蚴的侵入有效 [Bruce, J. I. 等 (1992) Efficacy

of niclosamide as a potential topical antipenetrant (TAP) against cercariae of *Schistosoma mansoni* in monkeys (氯硝柳胺作为潜在局部 antipenetrant (TAP) 在猴子中抵抗曼氏血吸虫尾蚴的功效)。Mem. Inst. Oswaldo Cruz 87: 28, 1-289], 但疑有毒性, 因为它可能引起遗传基因的损害 (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, National Institute of Occupational Safety and Health)。由于其对环境的危害性, 必须排除将其用于暴露于水的皮肤部位, 因为氯硝柳胺对水特别有害 [Umweltbundesamt (Hrsg.) Katalog wassergefährdender Stoffe. LTWS-Nr. 12. Mai 1996 并不断补充, Berlin 1996]。因此, 该化合物至今还没有在人类中商业应用以抵抗尾蚴。

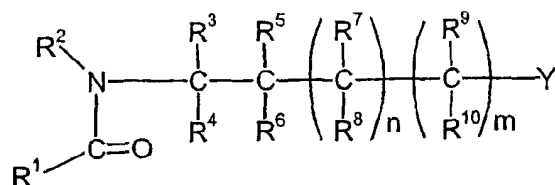
N,N-二乙基-间甲苯甲酰胺 (DEET) 对曼氏血吸虫尾蚴具有活性 [Salafsky, B. 等, Evaluation of N,N-diethyl-m-toluidide (DEET) as a topical agent for preventing skin penetration by cercariae of *Schistosoma mansoni* (N,N-二乙基-间甲苯甲酰胺 (DEET) 作为局部药物对阻止曼氏血吸虫尾蚴刺入的评价)。Am. J. Trop. Med. Hyg. 58: 1998, 828-834)。但 DEET 具有一些不利的性能。

至今描述的驱充药对扁虫感染期的作用至今仅对曼氏血吸虫种的尾蚴进行了测试, 即这些组合物对其它虫属的有效性至今还没有证明。

现已令人惊异地发现, 本发明的组合物适合于有效预防人类和动物被扁虫感染, 特别是埃及血吸虫、日本血吸虫、毛毕血吸虫属和 *Ornithobilharzia* 属, 但也适合于棘口吸虫属等。

因此, 本发明涉及

1. 防止蠕虫寄生虫的组合物, 其特征在于, 该组合物包含至少一种式 (I) 化合物



其中

Y 表示氢、任选取代的烷基或基团 O-X,

X 表示氢、COR¹¹、COOR¹²、R¹³,

R¹ 表示任选取代的烷基、链烯基、环烷基或环烯基,

R²、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 相同或不同并且表示任选取代的烷基或链烯基,

- 5 R³ - R¹⁰ 相同或不同并且表示氢或表示任选取代的链烯基, 其中 R² 和 R³ 与其相连的原子一起也可形成任选取代的单环和

n 和 m 相同或不同并且为 0 或 1, 条件是如果 n 和 m 为 0, 则 X 不表示氢或 R¹³。

- 10 2. 按照第 1 项的防止蠕虫寄生虫的组合物, 其特征在于, 它包含至少一种式 (I) 化合物

其中

Y 表示氢、C₁-C₆ 烷基或表示基团 O-X,

X 表示氢、COR¹¹ 或 R¹³,

- 15 R¹ 表示 C₃-C₇-环烷基、C₃-C₇-环烯基、C₁-C₂-烷基-C₃-C₇-环烷基、C₁-C₂-烷基-C₃-C₇-环烯基, 其中上述基团的环烷基或环烯基环任选被 C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-二亚烷基 (Dialkylene) 桥至多三取代, 或

R¹ 表示 C₁-C₇-烷基或 C₃-C₇-链烯基,

R²、R¹¹、R¹³ 相同或不同并表示 C₁-C₆-烷基,

- 20 R³ - R⁶ 相同或不同并且表示氢或 C₁-C₆-烷基, 其中 R² 和 R³ 与其相连的原子一起也可形成 5 元或 6 元单环, 和
n 表示 1 和 m 表示 0。

3. 防治蠕虫寄生虫的方法, 其特征在于, 将第 1 项的式 (I) 化合物作用于蠕虫和/或其栖息地。

- 25 4. 按照第 1 项的式 (I) 化合物用于防治寄生蠕虫的用途。

5. 制备防止蠕虫寄生虫的组合物, 其特征在于, 将第 1 项的式 (I) 化合物与增容剂和/或表面活性剂混合。

- 在优选的实施方式中, 式 (I) 中取代基 Y 表示氢或 C₁-C₆-烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基、
30 戊基或己基。在这种情况下, R¹ 优选表示 C₃-C₇-环烷基、C₃-C₇-环烯基、C₁-C₂-烷基-C₃-C₇-环烷基、C₁-C₂-烷基-C₃-C₇-环烯基, 其中上述基团的环烷基或环烯基环任选被 C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-二亚烷基桥至多三取

代。

根据另一实施方式，适用于本发明组合物中的是式(I)化合物，其中

Y表示基团O-X，

5 X表示氢或COR¹¹、COOR¹²或R¹³，

R¹表示任选取代的烷基或链烯基，

R²、R¹¹、R¹²和R¹³相同或不同并表示任选取代的烷基或链烯基，

R³-R¹⁰相同或不同并且表示氢或表示任选取代的链烯基，其中R²和R³与其相连的原子一起也可形成任选取代的单环，和

10 n和m相同或不同并且表示0或1，条件是n和m表示0时，X不表示氢或R¹³。

这些化合物中，优选式(I)化合物，其中

X表示氢、COR¹¹或R¹³，

R¹表示C₁-C₇-烷基或C₃-C₇-链烯基，

15 R²、R¹¹和R¹³相同或不同并表示C₃-C₆-烷基，

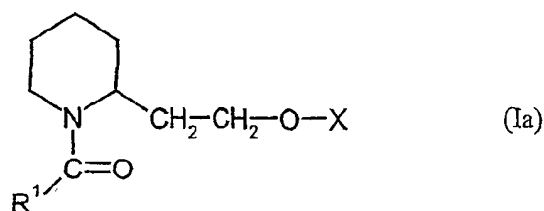
R³-R⁶相同或不同并且表示氢或表示C₁-C₆-烷基，其中R²和R³与其相连的原子一起也可形成5元或6元单环，和

n表示1，和

m表示0。

20 在这些化合物中，R²和R³与其连接的原子一起特别优选形成5元或6元单环，尤其是哌嗪环。

在这些化合物中特别适合的是式(Ia)化合物

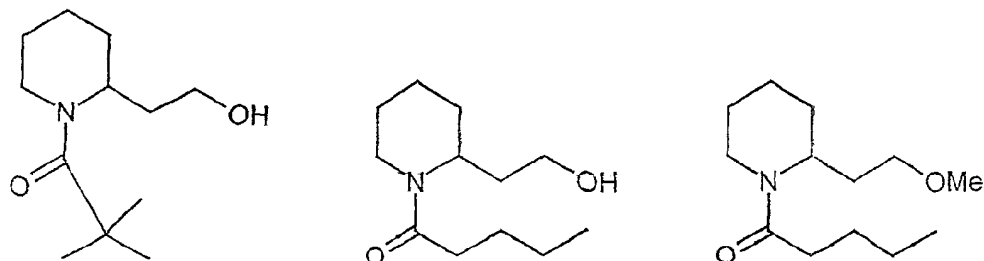


其中

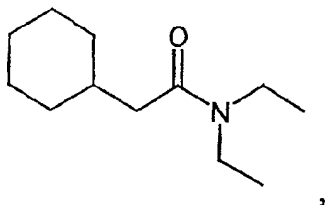
25 X表示氢、COR¹¹、COOR¹²、R¹³，其中R¹¹、R¹²、R¹³相同或不同并且表示任选取代的烷基、链烯基，特别是氢或C₁-C₄-烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，和

R' 表示 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_6 -链烯基。

作为特别适合于本发明组合物的化合物具体可提及下列式(I)或式(Ia)化合物:



- 5 式(I)和式(Ia)化合物及其制备是 DE OS 37 08 033 中已知的。
下面的式(I)化合物同样适合于本发明,



该化合物是已知并可商购的。

- 10 本发明组合物中所包含的活性化合物已被特别地用作对昆虫和蟬的驱虫剂用于皮肤。

使用本发明化合物的主要优点是它与皮肤、植物和环境的高相容性和这些化合物的一般的低毒性。

- 15 此外, 当在室外停留时可有利地防止蚊虫叮咬。蚊虫一方面被认为讨厌, 另一方面, 特别是在热带地区蚊虫通过它的刺可能传染疾病, 例如疟疾、各种病毒、丝虫和寄生虫。本发明组合物现在只用一种组合物即可同时预防扁虫感染和防止蚊虫叮咬。因此, 避免在皮肤上必须同时使用两种不同的、可能不相容的组合物。

除了活性化合物外, 本发明组合物还可包含所有用于局部施用的制剂中的常规助剂和添加剂。

- 20 所述活性化合物可直接或以合适制剂的形式经皮或借助于含有活性化合物的成形体, 例如条(Streifen)、片(Platten)、带(Bänder)、项圈、耳饰物、肢环(带)、标志器具施用。

经皮施用, 例如通过以浴、浸渍、喷雾、浇或滴、洗、洗发或撒

粉的形式进行。

合适的制剂是：

用于稀释后施用的溶液或浓缩物、用于施用于皮肤上的溶液、洗
泼制剂、凝胶；

5 用于皮肤施用的乳液和悬浮液以及半固体制剂；

其中将活性化合物掺入膏状基质中或水包油或油包水乳液基质中
的制剂；

固体制剂，如粉剂、含有活性化合物的成形体。

10 用于皮肤的溶液经滴、刷涂、擦涂、喷雾、喷洒施用或通过浸渍、
浴或洗来施用。

所述溶液通过将活性化合物溶于合适的溶剂中并任选加入添加剂
制备，所述添加剂例如增溶剂、酸、碱、缓冲盐、抗氧化剂、防腐剂。

可提及的合适的溶剂是：生理可接受的溶剂，如水、醇类，例如
乙醇、丁醇、苧醇、甘油、烃类、丙二醇、聚乙二醇类、N-甲基吡咯
15 烷酮以及它们的混合物。

也可任选将活性化合物溶于生理可接受的植物油或合成油中。

可提及的合适的增溶剂是：促进活性化合物溶于主溶剂中或阻止
活性化合物沉淀的溶剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙氧基化的蓖麻油、
聚乙氧基化的脱水山梨醇酯。

20 合适的防腐剂是：苧醇、三氯丁醇、对羟基苯甲酸酯或正丁醇。

在制备溶液时可加入增稠剂。合适的增稠剂是：无机增稠剂，例
如膨润土、胶体二氧化硅、单硬脂酸铝，或有机增稠剂，例如纤维素
衍生物、聚乙烯醇和其共聚物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

25 施用或涂敷到皮肤上的凝胶通过向上述制备的溶液中加入增稠
剂，使其形成具有膏状稠度的透明组合物。使用上述的增稠剂。

将泼和滴剂倒到或喷到皮肤限定的区域，使活性化合物分布在身
体的表面。

泼和滴剂是通过将活性化合物溶于、悬浮于或乳化到适合的皮肤
可接受的溶剂或溶剂混合物中制得的。任选加入其它助剂，如着色剂、
30 抗氧化剂、光稳定剂、粘结剂。

合适的溶剂是：水、醇类、二醇类、聚乙二醇类、聚丙二醇类、
甘油、芳族醇类，例如苧醇、苯基乙醇、苯氧基乙醇，酯类，如乙酸

乙酯、乙酸丁酯、苯甲酸苄基酯，醚类，例如亚烷基二醇烷基醚，如二丙二醇一甲醚、二乙二醇一丁醚，酮类，如丙酮、甲基乙基酮，芳族和/或脂族烃类，植物油或合成油，DMF，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮，2-二甲基-4-氧基-亚甲基-1,3-二氧戊环。

5 着色剂是所有能溶解或悬浮的批准用于动物的着色剂。

助剂是铺展油，如肉豆蔻酸异丙酯、壬酸二丙二醇酯、硅油、脂肪酸酯、甘油三酯、脂肪醇。

抗氧化剂是亚硫酸盐或焦亚硫酸盐，如焦亚硫酸钾、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、生育酚。

10 光稳定剂是例如二苯甲酮和 Novantisoläure 类化合物。

粘结剂是例如纤维素衍生物类、淀粉衍生物类、聚丙烯酸酯类、天然聚合物类，如藻酸盐类、明胶类。

乳液或者是油包水型的或者是水包油型的。

它们可通过将活性化合物溶解到疏水或亲水相中并将该相与另一
15 相的溶剂一起匀化，所述匀化在合适的乳化剂并任选在其它助剂，例如着色剂、促进生物吸收的物质、防腐剂、抗氧化剂、光稳定剂、增粘物质存在下进行。

作为疏水相(油类)可提及：石蜡油、硅油、天然植物油，如芝麻油，杏仁油，蓖麻油，合成甘油三酯，如辛/癸酸甘油二酯，具有 C₈₋₁₂
20 链长的植物脂肪酸或其它特定选择的天然脂肪酸的甘油三酯混合物，饱和或不饱和并可含羟基的脂肪酸的部分甘油酯混合物，C₈/C₁₀-脂肪酸的甘油一或二酯。

脂肪酸酯，如硬脂酸乙酯、己二酸二正丁酰基酯、月桂酸己基酯、壬酸二丙二醇酯、中碳链长的支链脂肪酸与具有 C₁₆-C₁₈ 链长的饱和脂肪醇的酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、具有 C₁₂-C₁₈ 链长的饱和脂肪醇的辛酸/癸酸酯、硬脂酸异丙基酯、油酸油基酯、油酸癸基酯、油酸乙酯、乳酸乙酯、蜡状脂肪酸酯，如邻苯二甲酸二丁酯、己二酸二异丙酯，后者的同族的酯混合物，尤其是脂肪醇，如异十三醇、2-辛基十二醇、鲸蜡基硬脂醇、油醇。

30 脂肪酸如油酸和其混合物。

作为亲水相可提及：水、醇类，如丙二醇、甘油、山梨醇及其混合物。

作为乳化剂可提及：非离子表面活性剂，如聚乙氧基化的蓖麻油、聚乙氧基化的脱水山梨醇一油酸酯、脱水山梨醇一硬脂酸酯、甘油一硬脂酸酯、聚乙氧基硬脂酸酯、烷基酚聚乙二醇醚；两性表面活性剂，如 N-月桂基- β -亚氨基二丙酸二钠或卵磷脂；阴离子表面活性剂，如十二烷基硫酸钠、脂肪醇醚硫酸盐、一/二烷基聚乙二醇醚正磷酸酯的一乙醇胺盐；阳离子表面活性剂，如鲸蜡基三甲基氯化铵。

其它合适的助剂包括：增加粘度和稳定乳液的物质，如羧甲基纤维素、甲基纤维素以及其它的纤维素衍生物和淀粉衍生物、聚丙烯酸酯、藻酸盐、明胶、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基乙烯基醚和马来酸酐共聚物、聚乙二醇、蜡、胶体二氧化硅或上述物质的混合物。

悬浮液可通过将活性化合物悬浮于液体赋型剂中制备，任选加入其它助剂，如润湿剂、着色剂、促进生物吸收的物质、防腐剂、抗氧化剂、光稳定剂。

合适的液体赋型剂是所有均匀溶剂和溶剂混合物。

合适的润湿剂(分散剂)可提及上述的表面活性剂。

其它的助剂可提及上述的那些。

用于经皮施用的半固体制剂不同于上述悬浮液和乳剂之处仅是其具有高粘度。

为制备固体制剂，将活性化合物与合适的载体物质，在任选添加助剂的情况下混合并将混合物制成希望的形状。

作为载体可提及所有生理可接受的固体惰性物质。对此合适的是无机和有机物质。所述无机物质是例如食盐、碳酸盐，例如碳酸钙，碳酸氢盐、氧化铝、二氧化硅、粘土、沉淀或胶体二氧化硅、磷酸盐。

助剂是上述已经提到的防腐剂、抗氧化剂和着色剂。

其它合适的助剂是润滑剂(Schmier und Gleitmittel)，例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、膨润土。

此外，希望这类保护剂即使在长时间与水接触，例如游泳、洗衣或钓鱼后还具有足够的保护作用。为此目的，本发明的组合物还可含有隔水或防水物质。

合适的防水物质是已用于保护使用者免受来自太阳的紫外辐射的防晒剂中的那些(例如 US 5 518 712 和 US 4 810 489)。其目的是在

使用者游泳或剧烈出汗等以后保持防晒作用。包含这种防水或隔水物质的防晒剂和驱虫剂是已知的(US 5 716 602)。但是,至今还没有描述包含蠕虫药的组合物。

因此,在本发明组合物中也包含防水物质。它们可以是脂溶性的、
5 水不溶的物质以及提高组合物在皮肤上粘附性的化合物。

护肤品中可包含例如 1-50 重量%的聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、硅橡胶等作为防水组分。

用于局部应用的组合物可按照制备化妆品已知的方法(Schrader, K. (1979) Grundlagen und Rezepturen der Kosmetika. Dr. Alfred
10 Hüthig Verlag, Heidelberg)制成喷雾剂、溶液剂、霜剂、膏剂或成层或成膜组合物。

应用时,将本发明的制品以应用者合适的量均匀完整地涂到皮肤上。

当然,本发明组合物也适用于动物,以防止动物被这些属的寄生
15 虫感染。本发明组合物可用于宠物,例如狗和猫,并用于经济动物,例如牛、猪、羊等。

在应用本发明组合物时,一般每平方厘米皮肤施用 0.03-1mg,优选 0.03-0.1mg 和特别优选 0.04-0.06mg 活性化合物。由此预防性保护免受侵入皮肤的蠕虫和其前期状态。如果使用者长时间呆在水中
20 中必须重复施涂该活性化合物。

通过下述实施例说明本发明的组合物,但这些实施例不限制本发明。

生物实施例

对曼氏血吸虫尾蚴的活性

25 [活性化合物的终浓度为 500 μ l/l]

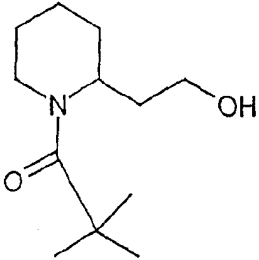
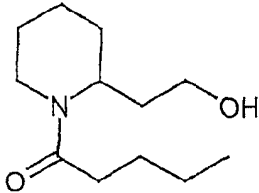
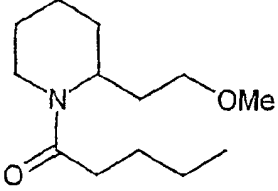
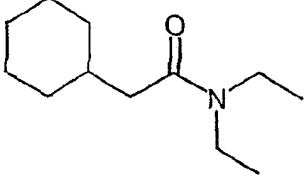
为了感染,将每个蜗牛(*Biomphalaria glabrata*)用 10 毫升水中的 8 个毛蚴孵育过夜。感染后约 6-9 周在暗处用光照射蜗牛得到尾蚴,然后在 2 小时内收集涌出的尾蚴。

将含有尾蚴的水(1 或 2ml,见下面)加到测试份中,每一测试份含
30 有约 100-150 个尾蚴。

将 5 μ l 活性化合物与 25 μ l PEG300 充分混合,然后加入 9ml 培养水并剧烈振摇该份试样。(稍后)加入 1ml 尾蚴悬浮液后,在每一种

情况下立即用立体放大镜观察尾蚴的存活情况。活性化合物的活性按下列分级进行评定：0=在 120 分钟的整个测定期间无作用；1=弱作用（尾蚴的运动大大降低）；2=良好作用（尾蚴仅略微运动并弯曲）；3=强烈的作用（尾蚴完全不动）。

5 对本发明不同化合物的评定：

<u>化合物</u>	<u>评价值</u>
	3
	2
	2
	3