(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1822880 B
(45)授权公告日 2012.07.11

(21)申请号 200480020006.X
(22)申请日 2004.07.12
(30)优先权数据
0316377.1 2003.07.12 GB
(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.01.12
(86)PCT申请的申请数据
PCT/GB2004/003006 2004.07.12
(87)PCT申请的公布数据
WO2005/007241 EN 2005.01.27
(73)专利权人 诺布鲁克有限公司
地址 英国下郡纽里
(72)发明人 威廉·布莱克利 莉莲·克罗米
(74)专利代理机构 深圳市顺天达专利商标代理有限公司 44217
代理人 郭伟刚
(51)Int.Cl.
A61P 33/14(2006.01)
A61K 31/609(2006.01)
A61K 31/365(2006.01)
(56)对比文件
WO 0004906 A1,2000.02.03, 说明书.
WO 9713508 A1,1997.04.17, 说明书.
WO 9505812 A1,1995.03.02, 说明书.
US 20020010142 A1,2002.01.24, 说明书摘要、说明书第0015－0018部分、说明书第0020部分第8行、说明书0023部分第3－4行、说明书第0024部分第3行、及说明书0027部分第8行.
审查员 田丽丽

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

(54)发明名称

杀灭寄生物的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种以局部“混悬剂”形式存在的抗寄生物的组合物。该组合物用于治疗寄生虫带来的动物感染。所述寄生虫对N-水杨酰苯胺(salicylanilides),特别是氯氰碘柳胺(closantel)敏感。所述的氯氰碘柳胺可以是单独的,也可以和至少一种其他抗寄生虫如阿维菌素(avermectin)或倍脉心(Milbemycin)的混合物,其增强了给药系统中N-水杨酰苯的生物药效率,从而提高了氯氰碘柳胺等的生物药效率(根据氯氰碘柳胺的血糖水平化验)。所述给药系统包含至少20%(v/v)的一种或多种醇类,并选择性地包括选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及聚氧化丙稀醇/聚氧乙烯醚封端共聚物(聚羟亚烃,poloxamer)的聚合体,以及聚乙二醇(PEG)。

CN 1822880 B

1. 一种抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，其给药系统中包括：

有效量的 N- 水杨酰苯胺抗寄生物化合物，

至少 20％ v/v 的乙醇和在使用的制剂中添加至 100％ v/v 的异丙醇，以及

一种或多种选自聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和聚羟亚烃的聚合体；

其中，所述有效量的 N- 水杨酰苯胺抗寄生物化合物是氯氰碘柳胺或药物学上认可的氯氰碘柳胺盐。

2. 根据权利要求 1 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，其中还包括有效量的至少一种其它抗寄生物化合物。

3. 根据权利要求 2 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述至少一种其它抗寄生化合物是选自美比霉素。

4. 根据权利要求 2 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述至少一种其它抗寄生物化合物是选自阿维菌素。

5. 根据权利要求 4 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述至少一种其它抗寄生物化合物是伊维菌素。

6. 根据权利要求 5 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述伊维菌素的重量 / 体积含量是 0.1 到 10％。

7. 根据权利要求 1 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述氯氰碘柳胺的重量 / 体积含量是 1 到 30％。

8. 根据权利要求 1 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述给药系统中还包括至少一种下述添加物：表面活性剂、苦味变味剂、防腐剂、扩散助剂、渗透或梗塞增强剂、以及氧化剂。

9. 根据权利要求 1 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述给药系统中所述聚合体的重量 / 体积含量是 0.1％到 35％。

10. 根据权利要求 1 所述的抗寄生物的混悬液组合物，其特征在于，所述聚合体的重量 / 体积含量是 3％到 20％。

11. 权利要求 1 到 10 中任一项所述的抗寄生物的混悬液组合物在制备用于根除成年吸虫和未成年吸虫的兽药中的应用。

杀灭寄生物的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种杀灭寄生物的组合物，尤其是基于N-水杨酰苯胺与另一种杀灭寄生物试剂组合的兽医用化合物产品，如阿维菌素(avermectin)或倍脉心(Milbemycin)，该化合物产品对广谱寄生虫的效用比单独使用单一的杀灭寄生物试剂更加有效。

背景技术

[0002] 温血动物容易受到寄生虫的叮咬，人们长久以来都在寻求与这些折磨家养宠物、农场家畜和野生动物的寄生虫作斗争，以减轻寄生虫所带来的苦楚和获得商业效益。寄生虫的叮咬方式以及其生命周期中敏感阶段的识别，对寄生虫杀灭剂的选择都有很大的影响。因此，对皮外寄生物的典型的皮外处理方式通常是采用洗液、敷剂、霜剂、胶体、隔离剂、混悬液(pour-ons)或消毒水；但是为对付体内寄生物，则需仔细选用施药和送药的方法，口服药液、粘团、丸药、片剂以及食用颗粒物等都是已知的动物施药方法，但是其它注射用药物制剂的施药方式也被业内人士采用。这些其它方式包括采用气雾剂，预先以溶液、悬浮液或微粉剂制备的、根据所要求的送药方式而施用的用于皮下、皮内或肌肉注射的非经肠胃药（注射用药）组合物。后面的这几种方法对制剂需要特别留意，以避免引起注射处发炎、不利的过敏反应或发热反应。

[0003] 制剂通常是以水剂或非水剂（溶剂）的载体方式制备的。非水剂载体方式可包括生理性酒精、乙二醇或酯类、部分有机芳香族溶剂、植物油及其提取物或其改性物等。在选择载体时，技术人员需要考虑到一系列问题诸如意欲使用的活性成分的溶解性、药物与特定载体的亲和力、是否会影响到其它基本的辅助性能、pH值、时间上的稳定性、粘性、以及对被治疗动物的毒副作用等。在混悬液的制剂形式中，将活性成分或组分通过皮肤进入到血液系 统而提供有效剂量的送服便利性，是该组合物的一个基本特性。因此，驱虫剂的制剂形式是一个复杂的任务。

[0004] 传统的驱虫剂包括化学试剂如苯并咪唑、氨基甲酸盐，以及植物提取物如合成除虫菊酯，它们被用于对付皮外寄生物如扁虱和螨类。

[0005] N-水杨酰苯胺，倾向用于对付真菌的侵袭，而其化学改性衍生物氯氰碘柳胺(closantel)是一种有效的蠕动剂(worming agent)。氯氰碘柳胺记载于美国专利US 4 005 218和文献中，如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)。

[0006] 氯氰碘柳胺通常是口服摄入，如药丸、口服药液，或注射用药物制剂。国际专利申请公开WO 95/05812中提到，含有阿灭汀（齐墩螨至素、Abamectin）和氯氰碘柳胺的注射用驱虫组合物可以用乙二醇基溶剂如聚乙二醇400或丙二醇通过甘油缩甲醛(Glycerol Formal)制得。然而由于局部施药通常比其它施药方式慢（注射或口服），皮肤对氯氰碘柳胺的吸收也就非常缓慢，因而氯氰碘柳胺在血液中的含量将会比采用施药方式低。

[0007] 氯氰碘柳胺同时是非常不易溶解于水的且非常迅速而充分地与血浆蛋白质相结

合，这也向本领域技术人员说明这种局部施药方式将会降低有效的血浆浓度。

[0008] 因而，目前尚没有适宜的把氯氰碘柳胺以混选液制剂形式施药的商业制剂。

[0009] 阿维菌素是一种非常有效的抗寄生物药剂，用于对付广谱的哺乳动物体内寄生物和皮外寄生物，并用在农业上对付作物和土壤中的多种寄生虫。基本的阿维菌素化合物是从土壤微生物 --阿维链霉菌 (Streptomyces avermitilis) 发酵液中分离出来的，该化合物记载于美国专利 US 4 310 519 中。此外，这些基本阿维菌素化合物的衍生物已能够通过多种化学方法制备。

[0010] 某些阿维菌素化合物群体包含 22,23- 双键，其它的在 13- 位置上含有由 α -L-oleandrosyl- α -L-oleandrosyl 基团组成的二糖。如美国专利 US 4 206 205 所述，糖类中的一个或两个单元都可被移除而形成单糖或糖苷配基。糖苷配基在 13- 位置上具有一个羟基，该羟基可被移除而形成 13- 位置的脱氧化合物，如美国专利 US 4 171 314 及 US 4 173 571 所述。阿维菌素化合物及其衍生物中羟基的酰基化可按照美国专利 US 4 201 861 的描述来达成。

[0011] 公开于美国专利 US 3 950 360 中的倍脉心系列化合物在结构上与阿维菌素家族相近似，它们都含有十六大环环状结构。但倍脉心系统化合物不含有二糖亚单元，取代基也与阿维菌素家族的有区别。

[0012] 记载于美国专利 US 4 199 569 的伊维菌素 (Ivermectin)，是通过对阿维菌素化合物的 22,23- 双键进行选择性还原来制备的。伊维菌素是 22,23- 双氢原子阿维菌素 B1 a 和 B1 b 按至少 80 ： 20 的比例组成的混合物。

[0013] 伊维菌素是杀虫化合物中特别优选的活性成分，已有大量文献记载了其活性、其对体内和体外寄生虫的效力以及其对特定寄生虫的生命周期的干扰特性。默克索引 (The Merck Index)(1996) 引用了多篇参考文献，包括 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)。

[0014] 为多种情况下的送服目的，制得口服药液、混悬液、注射用药物制剂、添加于食物中的颗粒物以及可注射的糊剂形式的伊维菌素制剂已被证实具有很高的挑战性，并就其应用已有大量的专利被公布。伊维菌素具有亲脂性特征，但也可在水系溶液中溶解。伊维菌制剂所用的溶剂体系，也在许多专利中予以了记载。参考资料至少可见 EP 0 045 655，和 EP 0 146 414。

[0015] 尽管伊维菌素具有令人惊奇的效果并取得了长久的商业成就，但是对扩大伊维菌素杀灭寄生虫的范围以及克服因某些寄生虫具有抗药性而需要加大药剂送服量的缺陷上，人们还是具有很大的兴趣。考虑到伊维菌素大量应用于保护和治疗那些被屠宰用于为人类提供消费的动物体上，对伊维菌素活性成分残留总量如屠宰后的畜体内的伊维菌素活性成分残留总量有着强制性的约束。因此，即便是在技术上可行，伊维菌素在给药系统中的高装载量并不是最佳解决方案。

[0016] 为延长传统的寄生物杀灭剂的使用，联合制剂考虑了害虫的后天抗药性和耐药性。这种现象也是具有充分证明的，如，关于蠕动组合物 (wormingcompositions)。在对抗上述抗药性问题中，联合寄生物杀灭剂被观测到具有协同效应和补足效应。增效的驱虫剂组合物在国际专利申请公开 WO 94/28887 中已有讨论，其中着眼于单酚和双酚、N- 水杨酰

苯胺、苯磺酰胺、卤化苯并咪唑、苯并咪唑以及苯并咪唑氨基甲酸盐的代用品。

[0017] 将阿维菌素与其它寄生物杀灭剂联合使用的机会也已经被探究。其中的一种联合制剂已在国际专利申请公开 WO 0061068 中提及：皮肤可吸收的混悬液制剂，其含有三氯苯哒唑 (triclabendazole)，并选择性地含有阿维菌素、四咪唑 (tetramisole) 或左旋 (四) 咪唑 (levamisole)。国际专利申请公开 WO95/05812 中也提及一种可注射的制剂，其含有氯氰碘柳胺以及阿维菌素或倍脉心。国际专利申请公开 WO 01/60380 中提及了混悬液型和可注射型的制剂，其中包含采用吡咯烷酮溶剂和桥接溶剂 (bridging solvent) 如丙二醇辛酸及酯或花生油。这种特定的溶剂体系在阐述不同的寄生物杀灭剂 -- 如氯氰碘柳胺和伊维菌素 -- 中的难点标址是必需的。这些制剂的效用并没有得到公开。

[0018] 其它非水的混悬液制剂记载在国际专利公开 WO 97/13508 中：采用一系列溶剂，特别是多元醇及其醚以及它们的混合物，选择性地与多种共溶剂相结合。同时该文献还公布提供了试剂的试验结果，如后面的比较例中所述，这些试剂在将活性成分输送到被治疗的动物的血液系统中表现出有限的成就。

[0019] N- 水杨酰苯胺衍生物，如氯氰碘柳胺，能有效控制一系列寄生虫并对肝吸虫特别有效。抗寄生物化合物的阿维菌素基团中，伊维菌素是最为人们所知的例子，它为对付许多其它寄生虫如蛔虫提供了补充的保护。因此，如果将这些药物以某种形式联合起来并能便利地对家畜施药，就将会为有效地控制寄生传染带来益处。

[0020] 特别地，提供一种包含有氯氰碘柳胺和伊维菌素的有效混悬液制剂一个是非常值得达到的目标。提供一种满意的制剂是有困难的，因为每一药物具有不同的溶解体系。碱性溶剂为氯氰碘柳胺提供适宜的 pH 环境，而伊维菌素则需要在酸性介质中才能有效溶解。

发明内容

[0021] 本发明的一个目的是提供一种改良的兽药制备方法，特别是本发明的目的在于提供一种对广泛的体内和体外寄生物 -- 包括吸虫 -- 具有杀灭活性的组合物。本发明的另一个目的是提供一种适宜局部投药、特别是将氯氰碘柳胺作为混悬液的制剂的制备方法。本发明的还一个目的是提供一种在有效的制剂中包含有氯氰碘柳胺和伊维菌素的兽药产品，该药品中增强了的氯氰碘柳胺生物药效率高于现有药品中的氯氰碘柳胺生物药效率。

[0022] 令人惊奇的是，人们发现 N- 水杨酰苯胺选择性的与另一种驱虫剂可溶解在一种或多种醇类中，并且这一制剂能作为混悬液制剂使用，当在预先确定的一段时间内将混悬液制剂局部施加到动物的皮肤内时，在动物的血液中将有效地含有 N- 水杨酰苯胺和该另一种驱虫剂。

[0023] 因此，本发明提供了一种有效的混悬液杀灭寄生物组合物、特别是化合物产品，其中包含有氯氰碘柳胺或类 N- 水杨酰苯胺，尤其是基于 N- 水杨酰苯胺和另一种杀灭寄生物试剂的二元制剂，如阿维菌素或倍脉心类型的，该杀灭寄生物试剂具有有效的生物药效率。

[0024] 本发明中，引入聚合体能够增强混悬液杀灭寄生物组合物的效用。一个适合的聚合体是聚乙二醇 (PEG) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)，但其它聚合体也可使用，如聚氧化丙稀醇 / 聚氧乙烯醚封端共聚物 (聚羟亚烃，poloxamer)。这些聚合体的化合物在本发明中也能达到预期的结果。这些化合物的含量各不相同，但最少 0.1％ (w/v) 最多 35％ (w/v)，或者应该具有多种聚合体，这种情况下最佳含量是 20％ (w/v)。

[0025] 本发明中考虑到了由于聚合胞族--如PEG--的存在，增加了能溶解于混悬液制剂中的氯氰碘柳胺的水平。

[0026] 根据本发明的第一方面，N-水杨酰苯胺特别是氯氰碘柳胺存在于混悬液制剂中，其特征是在给药系统中含有至少20％ v/v的一种或多种醇类。优选的醇类是单羟基脂肪族或芳香族醇，更优选低烷醇(C1～C6)。最优选的给药系统中含有至少20％ v/v的乙醇和在使用的制剂中添加至100％ v/v的异丙醇。

[0027] 通常，本发明的给药系统中还包含选自聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及聚氧化丙稀醇/聚氧乙烯醚封端共聚物(聚羟亚烃，poloxamer)的聚合体。在给药系统中含有PEG、PVP或poloxamer时，这样就为混悬液制剂提供了将额外的活性成分渗入进皮肤，从而增加了受治疗主体的血浆中 活性药物的可利用总量。

[0028] 该送服体系可采用典型的辅助制剂来补足，如表面活性剂、苦味变性剂(防舔食)、防腐剂、扩散助剂或梗塞增强剂，以及抗氧剂等，如丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基苯甲醚(BHA)或甲醛合次硫酸氢钠。

[0029] 根据本发明的另一方面，一种杀灭寄生物的组合物中含有选自N-水杨酰苯胺的第一寄生物杀灭剂，以及另一种选自阿维菌素和美比霉素(Milbemycins)的寄生物杀灭剂，其给药系统中含有至少20％ v/v的一种或多种醇类。该给药系统系包括第一位、第二位、第三位的或芳香的醇类，优选单羟基脂肪醇或芳香醇，更优选低烷醇(C1～C6)。最优选的给药系统中含有至少20％ v/v的乙醇和在使用的制剂中添加至100％ v/v的异丙醇。典型地，本发明的溶液中还包含选自聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及聚氧化丙稀醇/聚氧乙烯醚封端共聚物(聚羟亚烃，poloxamer)的聚合体。

[0030] 因此，使用醇类，如单独使用乙醇或与异丙醇和/或聚合体如PEG，PVP或聚羟亚烃(poloxamer)结合使用，被认为在制造含有氯氰碘柳胺的长效混悬液杀灭寄生物组合物中是有效的。这样，聚合体的用量能使制剂具有所期望的有效期，从而提供一个可控制的有效治疗期，从而使那些被屠宰用于人类消费的受治疗动物有一个符合法律规定的停止服药期。聚合体维持了氯氰碘柳胺在给药系统中的溶解性，特别是在有水存在的情况下。此外，本发明制剂中聚合体如PEG或PVP的使用，并不抑制阿维菌素如伊维菌素的生物药效率，这说明含有聚合体如PVP、聚羟亚烃(poloxamer)或PEG或其混合物的混悬液制剂可被用于有效送服不同本性的活性成分，并可能在动物保健领域有更广泛的使用。

[0031] 适当的给药系统中含有选自脂肪族或芳香族醇类如第一位、第二位、第三位的或芳香的醇的溶剂和助溶剂。优选的醇类是单羟基脂肪醇或芳香醇，更优选低烷醇(C1～C6)。最优选的给药系统中含有至少20％ v/v的乙醇和在使用的制剂中添加至100％ v/v的异丙醇。优选地，其中的一种醇类是含有至少20％ v/v总量的乙醇，另一种醇是使用中使溶液总量达到100％ v/v的异丙醇。

[0032] 可选择性地，给药系统中含有低烷醇如乙醇和诸如PEG溶剂的乙二醇溶剂，并向其中加入异丙醇以使使用中的溶液总量达到100％ v/v。

[0033] 根据分子量的不同，一系列的PEG溶剂是商业可得的。可以选择PEG以液体形式存在或者PEG有效地溶解于液体中的任何一种或其他可以制备的PEG溶剂以方便使用。通常，商业可得的PEG的分子量在200到6000之间，这些都可用于本发明的目的，但PEG 200到PEG 600在本发明中更为有效。优选得给药系统中含有溶剂PEG 200以及乙醇和异丙醇，

连同聚合体（如 PVP）一起来增强渗透性。

[0034] 一定比例的 PVP 可被高分子量的聚乙二醇取代，所述聚乙二醇分子量最高可达 20000。

[0035] 因此根据本发明，在单一的混悬液制剂中获得 N- 水杨酰苯胺尤其是氯氰碘柳胺，以及阿维菌素尤其是伊维菌素，是可能的，这样在对动物体施药时就能有效送服氯氰碘柳胺，从而同时获得氯氰碘柳胺和伊维菌素的有效血浆浓度。当然，在临床需要的情况下，制剂中也可单独含有这些活性成分中的一种。

[0036] 用于寄生物杀灭剂制剂的可能的组分是：

[0037] 氯氰碘柳胺，总量 / 体积百分含量 (w/v)1 到 30%，优选 1 到 15%；

[0038] 伊维菌素总量 / 体积百分含量 (w/v)0.1 到 10%，优选 0.1 到 5%；

[0039] 聚合体的量特别是 PEG 的必须有效量取决于混合物中所需要的 N- 水杨酰苯胺活性，但优选总量 / 体积百分含量至少为 3%，更优选是 20% 以允许更高的如氯氰碘柳胺所需达到的有效含量。所使用的聚合体的量仅仅受到给药系统中醇类用量的限制，其最高含量可达 80%（体积含量，v/v）。

附图说明

[0040] 下面将结合附图及实施例对本发明作进一步说明，附图中：

[0041] 图 1 所示是本发明中的制剂与商业可得的产品之间的药物代谢动力学比较示意图。

具体实施方式

[0042] 下面将结合目前已知的最佳实例来对本发明进行阐述。

[0043] 制剂实例

[0044] 为制备用于混悬液送服的二元联合产品，所提供的活性成分氯氰碘柳胺和伊维菌素的总量是送服液 10% (w/v) 的氯氰碘柳胺和 0.5% (w/v) 的伊维菌素。所采用的给药系统包括溶剂 PEG 200、乙醇和异丙醇，连同渗透性增强剂，其中的溶剂是便于供给有效的活性溶液。几种组合物的制剂实例如下：

[0045] 制剂 1

[0046] 伊维菌素 0.25% w/v

[0047] 氯氰碘柳胺 5.0% w/v

[0048] 乙醇 30% v/v

[0049] 异丙醇补足至 100% v/v

[0050] 制剂 2

[0051] 伊维菌素 0.5% w/v

[0052] 氯氰碘柳胺（以钠盐形式）10.0% w/v

[0053] PVP 15.0% w/v

[0054] 乙醇 20% v/v

[0055] PEG200 20% v/v

[0056] 异丙醇补足至 100% v/v

[0057] 制剂 3

[0058] 伊维菌素 0.5% w/v

[0059] 氯氰碘柳胺 10.0% w/v

[0060] PVP 6.0% w/v

[0061] 辛酸鲸蜡硬脂酯 / 肉豆蔻酸异丙酯（缓和剂酯混合物）10% w/v

[0062] 柠檬酸三丁酯 0.3% w/v

[0063] 聚乙二醇 200 20% v/v

[0064] 乙醇 20% v/v

[0065] 苯甲酸变性托宁 (Denatonium benzoate)0.05% w/v

[0066] 异丙醇补足至 100% v/v

[0067] 通用的制剂方法

[0068] 这些制剂是通过如下所述的常规工业化方法制得的。

[0069] 施药实例

[0070] 上面所述的制剂 (1、2 和 3) 是依照公认的工业程序的施用药，对他们的测试方法如下。

[0071] 将上述含有氯氰碘柳胺和伊维菌素的制剂组合物（制剂 1、2 和 3) 以相当于伊维菌素的剂量 500 微克 / 千克体重的比率和氯氰碘柳胺剂量 10 毫克 / 千克体重的比率施加于牛体。

[0072] 血浆中氯氰碘柳胺的结果如表 1、4 和 5 所示，伊维菌素的结果如表 2、3 和 6 所示。

[0073] 表 1

[0074] 某一场合中以 10mg/kg 体重的剂量比率将制剂 1 的混悬液施药后

[0075] 氯氰碘柳胺的血浆水平（μg/ml)

小时	氯氰碘柳胺的均值	标准偏差 (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

[0076] 表 2 某一场合中以 500μg/kg 体重的剂量比率将制剂 1 的混悬液施药后

[0077] 牛体内伊维菌素的血浆水平 (ng/ml)

小时	氯氰碘柳胺的均值	标准偏差 (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

[0078] 表 3 某一场合中以 500μg/kg 体重的剂量比率将制剂 2 的混悬液施药后

[0079] 牛体内伊维菌素的血浆水平 (ng/ml)

小时	均值	标准偏差 (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

[0080]

[0081] 表 4 某一场合中以 10mg/kg 体重的剂量比率将制剂 2 的混悬液施药后

[0082] 氯氰碘柳胺的血浆水平 (μg/ml)

小时	均值	标准偏差 (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

[0083]

[0084] 表 5

[0085] 某一场合中以 10mg/kg 体重的剂量比率将制剂 3 的混悬液施药后

[0086] 氯氰碘柳胺的血浆水平 (μg/ml)

小时	均值	标准偏差 (SEM)
24	36.2	12.2
48	42.8	23.4
54	43.8	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

[0087] 表 6

[0088] 某一场合中以 500μg/kg 体重的剂量比率将制剂 3 的混悬液施药后

[0089] 牛体内伊维菌素的血浆水平 (ng/ml)

小时	均值	标准偏差 (SEM)
24	15.64	4.54

[0090]

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

[0091] 由表2、3和6可见，血浆中伊维菌素的水平适合于对牛进行治疗，因为该伊维菌素的水平与采用商业购买的产品（仅含伊维菌素）的水平是相似的。

[0092] 由表1、4和5可知，所得的氯氰碘柳胺水平达到了所要求的临床有效产品的水平，其血浆浓度在临床上对产品杀血吸虫的效能至关重要。众所周知成功的杀灭血吸虫的活性是基于杀吸虫剂的血浆浓度——由于血浆浓度对吸虫成熟老化的加速是可被消除降低的，因而增加了完全治愈的可能性。根据表1、4和5中氯氰碘柳胺的血浆浓度可以猜测诺布鲁克(Norbrook)发明中的制剂对成年的和未成年的吸虫都是有效的。

[0093] 所得到的氯氰碘柳胺结果也显著高于WO 97/13508中的记载，在WO97/13508中10mg/kg氯氰碘柳胺局部剂量比率得到的最大血浆浓度仅仅是8.37ug/ml（在10日内）。该制剂中为了达到52.97mg/kg的血浆浓度水平，需要施加40mg/kg的剂量。在附图中对该文献中10mg/kg的剂量与表2中的结果进行了比较。可以明显地看出，Norbrook发明所提供的制剂在最大血浆浓度和活性期间的药物动力学方面具有很大的优势，这表明Norbrook发明所提供的产品在对付各个阶段的吸虫中具有更佳的临床效用。为达到同样的效果，WO97/13508中的方案需要施加的剂量是40mg/kg——对氯氰碘柳胺来说这 是非常高的剂量，为达到所需要的血浆水平就会对动物带来毒性的高风险因而在药物动力学层面上被否决。由此可见本发明提供的组合物比现有技术具有令人意想不到的优势。

[0094] 工业应用

[0095] 考虑到此处所述的组合物的上述优势和特性，本发明将能有效应用于兽医领域，尤其是用于对付体内寄生物和体外寄生物以减轻牛、马、绵羊、山羊等家畜的痛苦。

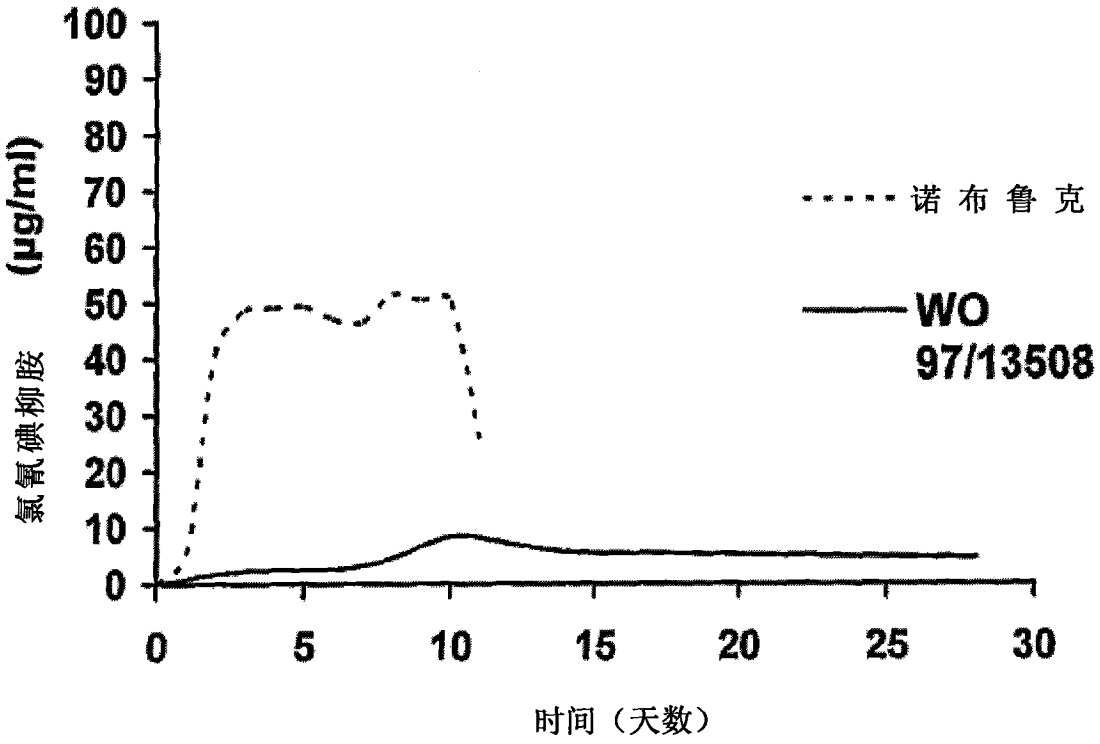

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
氯氰碘柳胺 (μg/ml)
0
5
10
15
20
25
30
时间（天数）
诺布鲁克
WO 97/13508

图 1