



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 6197/84

(22) Indleveringsdag: 21 dec 1984

(41) Alm. tilgængelig: 23 jun 1985

(44) Fremlagt: 17 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 dec 1983 US 564140

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/71
/(A 61 K 31/71,
A 61 K 47:10,
A 61 K 47:22)

(71) Ansøger: *MERCK & CO. INC.; Rahway; New Jersey, US

(72) Opfinder: James B. *Williams; US, Russell U. *Nesbitt Jr.; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Endo- og ectoparasitidit parenteralt præparat indeholdende en avermectin- eller milbemycinforbindelse og fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3450/81 (163637)

(57) Sammendrag:

6197-84

En avermectin- eller milbemycinforbindelse, specielt ivermectin, der er et antiparasitisk middel, som er uopløseligt og ustabil i vand, formuleres i glycerolformel og propylenglycol eller propylenglycol og vand. Sådanne væskeformige præparater er egnede til parenteral administration til behandlingen af parasitiske infektioner og udviser forbedret effektivitet og et bredere spektrum i forhold til hidtil kendte præparater.

Den foreliggende opfindelse angår ikke-vandige endo- og ectoparasiticide parenterale præparater indeholdende en avermectin- eller en milbemycinforbindelse opløst i en kombination af propylenglycol og glycerolformal, samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Ivermectin og avermectinfamilien, hvoraf ivermectin er et medlem, er en række nye og meget kraftige antiparacitiske midler, som er nyttige over for et bredt spektrum af endoparasitter og ectoparasitter i pattedyr, ligesom de finder anvendelse i landbruget mod forskellige parasitter, der findes i og på afgrøder og i jorden. Ivermectin er omhandlet i US patentskrift nr. 4 199 569, der blev udstedt den 22. april 1980 til Chabala og Fisher. Ivermectin er en blanding i forholdet ca. 80:20 mellem 22,23-dihydro C-076 Bla og Blb. Ved administrering af ivermectin til dyr er det meget hensigtsmæssigt at anvende parenterale formuleringer til administrering af lægemidlet. Skønt en vandig micelformulering (se US patentskrift nr. 4 389 397) er nyttig til parenteral administrering, har man iagttaget højere aktivitet mod endoparasitter end ectoparasitter. Det er kendt, at ivermectin kan være nyttig mod ectoparasitter, og det er ønskeligt at have en parenteral formulering med høj endo- såvel som ectoparasitacid aktivitet.

Det er således ønskeligt at fremstille en parenteral væskeformig formulering af ivermectin, der har aktivitet mod indre og ydre parasitter. Ivermectin har en ringe opløselighed i vand, en størrelsesorden på ca. 0,005 mg pr. ml ved stuetemperatur, men det er opløseligt i mange organiske opløsningsmidler.

Det har uventet vist sig under forsøg i forbindelse med de foreliggende organiske parenterale formuleringer, at såvel endo- som ectoparasitacid aktivitet er blevet iagttaget, hvilken aktivitet ikke blev iagttaget med den

vandige micelformulering fremstillet ved fremgangsmåden ifølge dansk patentansøgning nr. 3450/81.

5 Ivermectin er et medlem af en familie af forbindelser, der identificeres som avermectiner. Basisavermectinforbindelserne isoleres fra fermenteringsmediet fra mikroorganismen *Streptomyces avermitilis*. Sådanne forbindelser er beskrevet i US patentskrift nr. 4 310 519. Desuden er der blevet fremstillet visse derivater af disse grundliggende fermenteringsprodukter.

15 Nogle af avermectinerne indeholder en 22,23-dobbeltbinding. De kan selektivt reduceres til fremstilling af ivermectinforbindelserne som nævnt i det foregående. Desuden har avermectinerne en disacchariddel i 13-stillingen bestående af α -L-oleandrosyl- α -L-oleandrosylgruppen. En eller begge af disse saccharidgrupper kan fjernes som beskrevet i US patentskrift nr. 4 206 205. De således fremstillede aglyconderivater har en hydroxylgruppe i 13-stillingen. Denne gruppe kan fjernes til dannelsen af 13-deoxyforbindelsen som beskrevet i US patentskrifterne nr. 4 171 314 og 4 173 571. På avermectinforbindelserne og derivater deraf findes adskillige hydroxylgrupper, som kan være acyleret som beskrevet i US patentskrift nr. 25 4 201 861.

30 Det antages, at fremgangsmåden og præparatet ifølge opfindelsen kan udøves under anvendelse af alle de i det foregående nævnte forbindelser, da sådanne forbindelser i kun let varierende grad har det biologiske aktivitetspektrum for ivermectinforbindelsen.

35 Desuden har en række forbindelser identificeret som milbemycinforbindelser den samme 16-leddede makrocycliske ring som avermectinforbindelserne, skønt de ikke har disacchariddelen og også afviger i naturen af andre substituentgrupper. Disse forbindelser er omhandlet i US

patentskrift nr. 3 950 360, og de forventes også at have et hensigtsmæssigt aktivitetsspektrum i forbindelse med den foreliggende fremgangsmåde og de foreliggende præparater.

5 Den foreliggende opfindelsen angår fremstillingen af et parenteralt avermectinpræparat i almindelighed, og i særdeleshed et ivermectinpræparat, et hidtil ukendt anthelmintisk middel, under anvendelse af glycerolformal og propylenglycol. Det tilsigtes således med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe et sådant præparat. Det tilsigtes yderligere at tilvejebringe sådanne parenterale præparater under anvendelse af forskellige opløsningsmidler. Ved hjælp af disse hidtil ukendte præparater opnås 10 forbedret biologisk profil, som beskrives nærmere. Øvrige fordele fremgår af den efterfølgende beskrivelse.

Den foreliggende opfindelse er baseret på den uventede udvidelse af aktivitetsspektret for avermectinforbindelser, som opnås ved anvendelse af det i det følgende beskrevne parenterale præparat. Det omhandlede ikke-vandige parenterale præparat er ejendommeligt ved, at det indeholder 0,1 til 20 vægt-%, foretrukket ca. 1 vægt-%, af 20 en avermectin- eller milbemycinforbindelse opløst i en kombination af glycerolformal og propylenglycol, som foreligger i forholdet 10:90 til 90:10 efter volumen. Det foretrækkes at anvende et forhold på ca. 40:60 efter volumen.

30 Ved en fremgangsmåde ifølge opfindelsen til fremstilling af de omhandlede præparater opløses avermectinforbindelsen i enten glycerolformal eller propylenglycol eller en blanding heraf, og når opløsningen er fuldstændig, til sættes de resterende opløsningsmidler til fremstilling af 35 den endelige koncentration af lægemiddel og forhold mellem opløsningsmidler.

Da præparatet er til parenteral anvendelse, må det steriliseres, hvorved det endelige trin bliver sterilisering uden opvarmning, da den aktive bestanddel ville kunne dekomponeres ved autoklav-temperaturer. Membranfiltrering er den foretrukne steriliseringsmåde.

Det uventede træk ifølge opfindelsen ses ved sammenligning med andre injicerbare præparater indeholdende avermectinforbindelser. Det vandige micelpræparat giver doser af avermectinforbindelser, som er tilstrækkelige til at udrydde i det væsentlige alle indre parasitter i værtsdyret. Det var ønsket at opnå et parenteralt præparat, som havde høj aktivitet mod såvel indre som ydre parasitter.

Det omhandlede præparat giver det ønskede resultat som vist i følgende test:

En sammenligning mellem effektiviteten af ivermectin administreret til kvæg ved hjælp af præparatet ifølge opfindelsen eller et vandigt micelpræparat ifølge dansk patentansøgning nr. 3450/81 viser det omhandlede præparats overlegenhed, især over for ectoparasitter.

Kvæg, der er inficeret med utøj (*Boophilus microplus*), blev indgivet en kontrolplacebo eller samme doser ivermectin via præparatet ifølge eksemplet eller et vandigt micelpræparat. Effektiviteten af behandlingen blev målt ved tælling af utøjet på samme måde som beskrevet af Wharton et al. i *Australian Journal of Agricultural Research* 21 side 985-1006 (1970). De forlængede virkninger af lægemidlet blev iagttaget ved tælling af utøjet flere gange i en 4 ugers periode med en konstant naturlig udsættelse for smitte med utøj.

Prøven viste, at i statistisk signifikant grad medførte begge præparater mindre utøj end kontrolpræparaterne.

Ved afslutningen af prøven var der statistisk signifikant mere utøj på det med micelformuleringen behandlede kvæg end på det kvæg, der var behandlet med præparatet ifølge opfindelsen, hvilket således viser den større effektivitet og varighed af effektiviteten for det omhandlede præparat.

Opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af det efterfølgende eksempel.

10

EKSEMPEL

Til fremstilling af en injicerbar ivermectinopløsning indeholdende 10 mg aktiv bestanddel pr. ml opløsning blev følgende bestanddele anvendt:

15

Ivermectin	1,0% vægt/volumen
Glycerolformal	40,0% volumen/volumen
Propylenglycol	q.s. 100,0% volumen/volumen

20

Ivermectin blev opløst i enten glycerolformal, propylenglycol eller en blanding af opløsningsmidlerne. Når opløsningen var fuldstændig, blev voluminet indstillet til det endeligt ønskede volumen. Den endelige opløsning blev steriliseret ved membranfiltrering og pakket aseptisk til opnåelse af 10 mg ivermectin pr. ml opløsning.

25

30

35

P a t e n t k r a v :

- 5 1. Ikke-vandigt endo- og ectoparasiticide parenteralt præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 0,1-20 vægt-% af en avermectin- eller milbemycinforbindelse opløst i en kombination af glycerolformal og propylenglycol i volumenforholdet 10:90 til 90:10.
- 10 2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at avermectin- eller milbemycinforbindelsen er ivermectin.
- 15 3. Præparat ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at ivermectin er til stede i en mængde på ca. 1% efter vægt/volumen og er opløst i kombinationen af glycerolformal og propylenglycol i et volumenforhold på ca. 40:60.
- 20 4. Fremgangsmåde til fremstilling af præparatet ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man opløser avermectinen i en tilstrækkelig mængde glycerolformal, propylenglycol eller en blanding deraf og derpå indstiller opløsningsmiddelkoncentrationen og forholdet på den ønskede størrelse.

25

30

35