

ÖZET
DEMODİKOZA KARŞI MADDE

- 5 Mevcut buluş makrosiklik laktonların özellikle köpeklerde demodikozun tedavisi için kullanılması ile ilgilidir.

İSTEMLER

- 5 1. Moksidektinin, ev ve çiftlik hayvanlarında demodikozun haricen tedavisine yönelik bir akıtma veya damlatma formülasyonu formunda tıbbi ürünlerin üretilmesinde kullanımı olup, burada formülasyon %0,02 ila 8 (m/m) moksidektin ve ayrıca %1 ila 20 (m/m) neonikotinoid içerir ve tedavi edilecek olan hayvanın vücut yüzeyindeki küçük bir bölüme 0,1 ila 20 ml miktarında uygulanır, burada moksidektin ve neonikotinoid uygun olduğunda farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuz veya hidrat formunda kullanılabilir.
- 10 2. İstem 1'e göre kullanım olup, burada etkin maddeler farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuz veya hidrat formunda kullanılmazlar.
- 15 3. Önceki istemlerden birine göre kullanım olup, burada formülasyon neonikotinoid olarak imidakloprid içerir.
- 20 4. Önceki istemlerden birine göre kullanım olup, burada tıbbi ürün bir damlatma tıbbi ürünüdür.
- 25 5. Köpeklerde demodikozun tedavi edilmesi amaçlı, önceki istemlerden birine göre kullanımdır.

TARİFNAME

DEMODİKOZA KARŞI MADDE

5 Mevcut buluş harici kullanıma yönelik tıbbi ürünlerin, özellikle köpeklerde demodikoz tedavisi için kullanılması ile ilgilidir, burada tıbbi ürün moksidektin ve bir neonikotinoid içermektedir.

10 Makrosiklik laktonlar, özellikle veteriner tıbbında hem mükemmel endoparazit öldürücü etkiye hem de belirli sınırlar dahilinde ektoparazit öldürücü etkiye sahip olan maddeler olarak bilinmektedir. Böylece, örneğin ektoparazitik artropodlara karşı bir etkisi bilinmektedir.

15 Demodikozda, özellikle köpeklerdeki demodikozda, juvenil, genellikle kendi kendine iyileşen lokal hastalık (ing.: "localized demodicosis") ile erişkin hayvanda meydana gelen jeneralize hastalık (ing.: "generalized demodicosis") birbirinden farklıdır. Jeneralize demodikoz, tedavi edilmesi son derecede zor olan ciddi bir klinik hastalıktır. Demodikoz tedavisi amacıyla önceleri akarisit maddeler, örneğin Ronnel (O,O-dimetil O-(2,4,5-triklorofenil) fosforotiyoat) ile yıkamalar kullanılmış olsa da bunların köpekte ve kullanıcıda zehirlenme riskinden dolayı terk edilmedi gereklidir. Daha modern maddeler 20 Amitraz ((N'-(2,4-dimetilfenil)-N[(2,4-dimetilfenil)imino]metil]-metanimidamit) ile 1-2 hafta arayla gerçekleştirilen yıkamalardır. Günlük ila haftalık veya 2 haftalık aralıklarla oral veya enjeksiyon yoluyla uygulanan makrosiklik laktonlar da yine başarıyla kullanılmaktadır. Bu tedavi programları hayvan sahibi için pahalıdır ve köpek ve sahibi için zahmetlidir, başarısı kesin değildir. Tekniğin bilinen durumunda ivermektin ile 25 haftada 3 sefer damlatma tedavisinin yeterince etkili olmadığı tarif edilmiştir. Demodikoz tedavisine ilişkin tekniğin bilinen durumu aşağıdaki belgelerde açıklanmaktadır: R. S. Mueller, Veterinary Dermatology, 15 (2004) 75-89; M. Paradis, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 29(6) (1999) 1425-1436. Şimdi şaşırtıcı bir şekilde, makrosiklik laktonların harici kullanımında da demodikoza 30 karşı iyi bir etki elde edilebildiği bulunmuştur. Buluş moksidektinin demodikoz tedavisi için bir akıtma veya damlatma formülasyonu formunda haricen uygulamaya yönelik tıbbi ürünlerin üretilmesinde kullanılması ile ilgilidir, burada formülasyon %0,02 ila 8 (m/m) moksidektin ve ayrıca %1 ila 20 (m/m) neonikotinoid içerir ve tedavi edilecek olan hayvanın vücut yüzeyindeki küçük bir bölüme 0,1 ila 20 ml miktarında uygulanır.

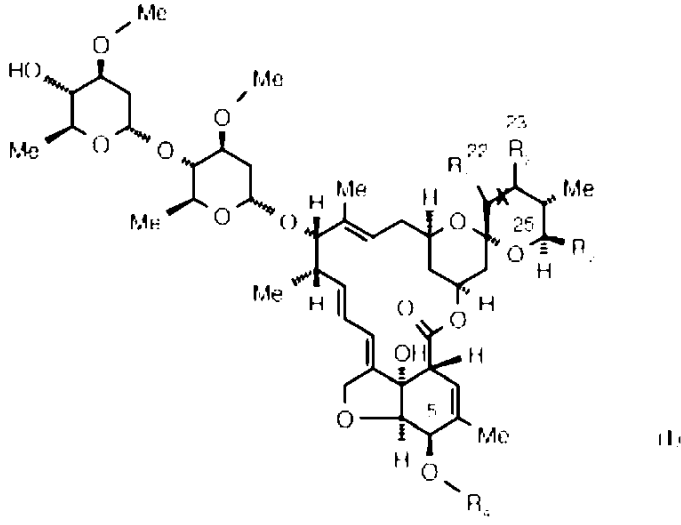
Makrosiklik laktonlar özellikle avermektinler, 22,23-dihidroavermektinler B₁ (ivermektinler) veya milbemisindir.

5 Avermektinler, mikrobiyal metabolit olarak *Streptomyces avermitilis* mikroorganizmasından izole edilmiştir (US-Pat. 4 310 519) ve esasen sekiz bileşenden A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} ve B_{2b} oluşan bir karışım olarak bulunabilmektedirler (I. Putter et al. Experientia 37 (1981) S. 963, Birkhäuser Verlag (Schweiz)). Bunun yanı sıra, sentetik türevleri, özellikle 22,23-dihidroavermektin B₁ de (ivermektin) ilgi konusudur (US-Pat. 4 199 569). Milbemicin B-41 D *Streptomyces hygroscopicus*'tan 10 fermantasyon yoluyla da izole edilebilmiştir (bakınız "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), S. 1-98; JP-Pat. 8 378 549; GB 1 390 336).

15 Makrosiklik laktonlar sınıfından avermektinler, 22,23 dihidroavermektinler B₁ (ivermektinler) ve milbemisinlerin endoparazit öldürücü olarak kullanımı uzun zamandır bilinmektedir ve çok sayıda patent başvurusunun ve ayrıca derleme makalelerinin konusudur (örneğin biyolojik etkileri: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) S. 271-339; kimyasal modifikasyonları: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; Cydectin TM [Moxidectin und Derivate]: G. T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), S. 402-404; EP 423 445-A1). Endoparazit öldürücü madde olarak Doramectin (Pfizer) 20 kullanımı da bilinmektedir (bakınız "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), S. 5-15).

25

Avermektinler genel formül (I) ile gösterilen makrolid lakton madde ve madde karışımlarıdır



burada

- R¹ ila R⁴ radikalleri, aşağıdaki Tablo 1'de verilen anlamlara sahiptir ve X, C₂₂ ve C₂₃ pozisyonu arasındaki bir tek veya çift bağı (-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-) gösterebilir.

Çift bağ söz konusu olduğunda, C₂₂ ve C₂₃ pozisyonunda süstitüent (R¹, R²) bulunmaz.

10

Tablo 1

Makrosiklik Lakton	-C ₂₂ R ¹ -X-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴
Avermektin A _{1a}	-CH=CH-	-sec- Bu	-Me
Avermektin A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermektin A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec- Bu	-Me
Avermektin A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermektin B _{1a}	-CH=CH-	-sec- Bu	-H
Avermektin B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermektin B _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec- Bu	-H
Avermektin B _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihidroavermektin B _{1a}	-CH ₂ -CH ₂ -	-sec- Bu	-H
22,23-Dihidroavermektin B _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-iso-Pr	-H

Makrosiklik Lakton**-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-****R³****R⁴**

Doramektin

-CH=CH-

-Chx

-H

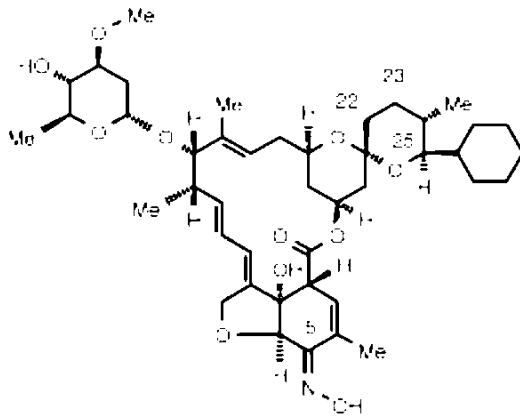
22,23-Dihidroavermektin B₁, ivermektin B₁'i gösterir;

sec-Bu = sekonder bütül; iso-Pr = izopropil; Chx = sikloheksil; -Me = metil

Formül (I) ile gösterilen avermektinler ve 22,23-dihidroavermektinler B₁ (ivermektinler) genellikle karışım olarak kullanılırlar. Burada özellikle, esasen avermektinleri B₁ ve bunların hidrojenlenme ürünleri olan 22,23-dihidroavermektinleri B₁ (ivermektin) içeren abamektin ürünü ilgi konusudur.

Makrosiklik laktonların C₂₅ pozisyonunda bir iso-propil radikali bulunan, "b" ile tanımlanan bileşiklerinin, C₂₅ pozisyonunda bir sec-bütül grubuna sahip olan "a" bileşiklerinden ayrılması şart değildir. Genel olarak, bu iki maddenin > %80 m/m sec-bütül türevinden (B_{1a}) ve < %20 m/m iso-propil türevinden (B_{1b}) oluşan karışımı izole edilir ve kullanılabilir. Bu amaçla, stereoizomerlerde C₁₃ ve C₂₃ pozisyonlarındaki sübstitüentler halka sistemi üzerinde hem α hem de β pozisyonunda, yani molekül düzleminin üst tarafında veya alt tarafında bulunabilirler. Her durumda, tüm stereoizomerler dikkate alınır. Avermektin B_{1a} ile avermektin B_{1b}'nin 4:1 oranındaki karışımı literatürde abamektin olarak adlandırılır.

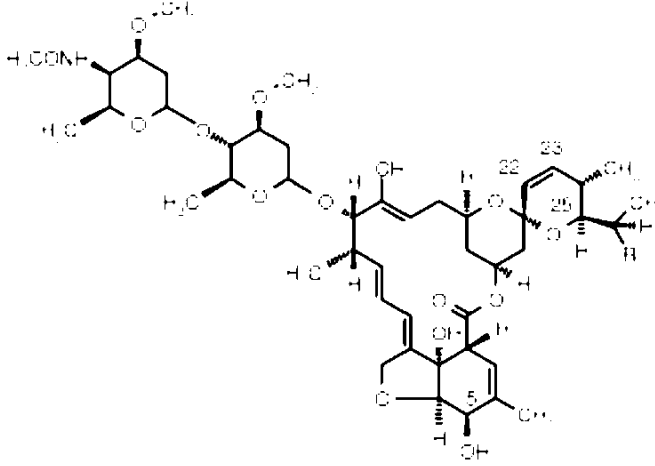
Ayrıca, avermektinlerden yarı sentetik makrosiklik lakton selamektin (5-hidroksiimino-25-sikloheksil-avermektin B₁-monosakkarit) elde edilmektedir:



20

Avermektinlerden ayrıca eprinomektin ((4''R)-4''-(asetilamino)-4''-deoksiavermektin B₁)

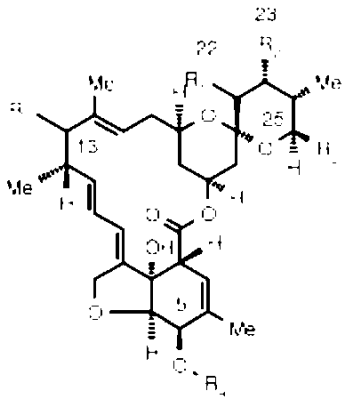
elde edilmektedir; bu ifade, %90 veya daha yüksek oranda B_{1a} bileşeni ve %10 veya daha düşük oranda B_{1b} bileşeni içeren bir karışımı belirtmektedir:



- 5 B_{1a} bileşeni: R = C₂H₅
 B_{1b} bileşeni: R = CH₃

- 10 Milbemisiner avermektinler veya 22,23-dihidroavermektinler B₁ (ivermektinler) ile aynı makrolid halka yapısına sahiptirler ancak 13 pozisyonunda süstitüent bulunmaz (yani eksik oleandroz disakkarit fragmanı) (R⁵ = hidrojen).

Makrosiklik laktonlar sınıfından milbemisinelere örnek olarak genel formül (II) ile gösterilen bileşikler verilmiştir.

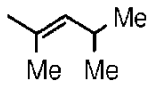
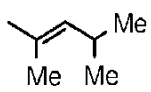


15

burada

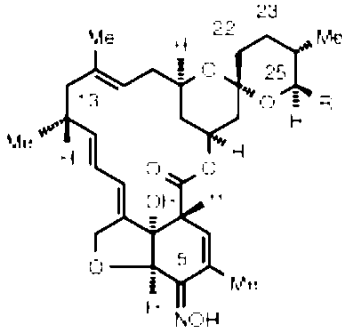
R¹ ila R⁵ radikalleri aşağıdaki Tablo 2'de verilen anlamlara sahiptir:

Tablo 2

Makrosiklik Lakton	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Milbemisın B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadektin	-H	-OH		-H	-H
					
Moksidektin	-H	=N-O-Me		-H	-H
					

iso-Pr = İzopropil

Milbemisınlerle bağlantılı olarak, genellikle %80 milbemisın A₄ 5-oksim ve %20 milbemisın A₃ 5-oksimin bir karışımı şeklinde kullanılan milbemisın oksim de belirtilmelidir:



Milbemisın A₄ oksim: R = -CH₂CH₃

Milbemisın A₃ oksim: R = -CH₃

10

Buluş bağlamında etkin maddelerden ayrıca bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları da anlaşılacaktır.

Demodikoz, uyuz olarak da bilinen hastalığın özel bir formudur ("demodeks uyuzu") ve hastalığa kıl folikülü akarları *Demodex* türleri, özellikle örneğin *Demodex canis* neden olmaktadır.

15

Demodikoz örneğin sığırlar ve kediler gibi çeşitli ev ve çiftlik hayvanlarında

görülebilmektedir ancak özellikle köpeklerde özel önem taşımaktadır. Bu nedenle, buluşa göre köpeklerin tedavisi tercih edilmektedir.

Uygulama hem profilaktik hem de terapötik olabilir.

5

Beklenmedik bir şekilde, moksidektinin harici uygulaması ile *köpektaki demodikoza* karşı iyi ve uzun süre kalıcı bir etki elde edilebildiği ortaya çıkmıştır.

Harici uygulama, tercihen örneğin 1-10 ml'lik düşük bir hacmin tedavi edilecek hayvanın vücut yüzeyi üzerindeki bir bölgeye dökülmesi (akıtma ve damlatma) şeklinde gerçekleşir. Burada özellikle şaşırtıcı olan ise, görece düşük hacimlerdeki uygulama sonucunda iyi ve uzun süre devam eden bir etki sağlanabilmiş olması idi; bu nedenle, buluşa göre kullanım bugüne kadar bilinen demodikoz tedavilerinden daha kolay ve uygulayıcı dostudur.

15

Uygun preparatlar aşağıdakilerdir:

Solüsyonlar, örneğin deri üzerinde veya vücut boşluklarında kullanım amaçlı solüsyonlar, infüzyon formülasyonları, jeller;
Emülsiyonlar ve süspansiyonlar, yarı katı preparatlar.

20

Deri üzerinde kullanım amaçlı solüsyonlar damlatılır, sürülür, ovalanır, serpilir, püskürtülür. Bu solüsyonlar hazırlanırken etkin madde uygun bir solvent içerisinde çözülür ve sonunda çözünmeyi artırıcılar, asitler, bazlar, tamponlayıcı maddeler, antioksidanlar, koruyucu maddeler gibi katkı maddeleri ilave edilir; steril çalışma gerçekleştirilmeyebilir.

25

Solvent olarak şunlar belirtilebilir: Örneğin su, örneğin etanol, bütanol, benzil alkol, gliserin gibi alkoller, hidrokarbonlar, propilen glikol, polietilen glikoller, N-metil pirolidon gibi fizyolojik açıdan kabul edilebilir çözücüler ve ayrıca bunların karışımları.

30

Etkin maddeler gerektiğinde farmasötik olarak uygun, fizyolojik açıdan kabul edilebilir bitkisel veya sentetik sıvı yağlar içerisinde de çözülebilir.

Çözünmeyi artırıcılar olarak şunlar belirtilebilir: Etkin maddenin esas solvent içerisindeki çözünmesini artıran veya çökmesini önleyen solventler. Örnek olarak

35

polivinil pirolidon, polioksietillenmiş kastor yağı, polioksietillenmiş sorbitan esterleri verilebilir.

5 Koruyucu maddeler şunlardır: Benzil alkol, triklorobütanol, p-hidroksibenzoik asit esteri, n-bütanol.

10 Üretim sırasında kıvam artırıcıların ilave edilmesi avantajlı olabilir. Kıvam artırıcılar şunlardır: Bentonitler, koloidal silika, alüminyum monostearat gibi inorganik kıvam artırıcılar, selüloz türevleri, polivinil alkoller ve bunların kopolimerleri, akrilatları ve metakrilatları gibi inorganik kıvam artırıcılar.

15 Jeller deri üzerinde sürülür ya da vücut boşluklarına uygulanır. Gellerin hazırlanmasında, yukarıda tarif edilen şekilde hazırlanan solüsyonlar, merhem benzeri bir kıvama sahip berrak şeffaf bir kütle elde etmek için gerekli miktarda kıvam artırıcılar ile karıştırılırlar. Kıvam artırıcılar olarak yukarıda belirtilmiş olan kıvam artırıcılar kullanılır.

20 Dökme formülasyonları deri üzerindeki sınırlandırılmış bölgelere dökülür veya püskürtülürler, burada etkin madde ya deriden emilir ve sistemik etki gösterir ya da vücut yüzeyi üzerinde dağılır.

25 Dökme formülasyonları hazırlanırken etkin madde deri için uygun solvent veya solvent karışımları içerisinde çözülür, süspanse edilir veya emülsifiye edilir. Opsiyonel olarak renklendiriciler, absorpsiyon artırıcı maddeler, antioksidanlar, ışığa karşı koruyucu maddeler, yapıştırıcı maddeler gibi başka yardımcı maddeler de ilave edilir.

30 Solvent olarak şunlar belirtilebilir: Su, etanol, izopropanol, 2-hekzil dekanol, oktil dodekanol ve tetrahidrofurfuril alkol gibi alkanoller, gliserol, propilen glikol, polietilen glikoller, polipropilen glikoller gibi glikoller, benzil alkol, fenil etanol, fenoksietanol gibi aromatik sübstitüe edilmiş alkoller, etil asetat, bütül asetat, benzil benzoat, dibütül adipat, dikaprillil karbonat, dietilhekzil karbonat, propilen karbonat gibi esterler, dikaprillil eter gibi eterler, dipropilen glikol monometil eter, dietilen glikol monoetil eter gibi alkilen glikol alkil eterler, aseton, metil etil keton, metil izobütül keton gibi ketonlar, aromatik ve/veya alifatik hidrokarbonlar, örneğin yer fıstığı yağı, zeytinyağı, Rapsöl, susam yağı, 35 soya yağı, ayçiçek yağı, gliseril risin oleat, orta zincir uzunluğuna sahip trigliseritler,

propilen glikol dikaprilat/dikaprat, propilen glikol dipelargonat ve propilen glikol laurat gibi bitkisel veya sentetik yağlar; 2-oktil dodesil miristat, setearil izononanoat, setearil oktanoat, setil etil hekzanoat, kokokaprilat/kaprat, desil kokoat, desil oleat, etil oleat, izosetil palmitat, izopropil miristat, izopropil palmitat, izostearil izostearat, oktil palmitat, oktil stearat, oleil erusat gibi diğer yağ asidi esterleri; setil dimetikon, dimetikon ve simetikon gibi silikon yağları; dimetil formamit, dimetil asetamit, gliserol formal, glikofurol, 2-pirolidon, N-metil pirolidon, 2-dimetil-4-hidroksi-metilen-1,3-dioksolan, dioktil sikloheksan.

- 10 Renklendiriciler, hayvanlarda kullanım için izin verilmiş olan, çözülmüş veya süspanse edilmiş olabilecek bütün renklendiricilerdir.

Absorpsiyon artırıcı maddeler örneğin DMSO, örneğin izopropil miristat, izopropil palmitat, dipropilen glikol pelargonat gibi yayılan yağlar, silikon yağları, yas asidi esterleri, trigliseritler, yağ alkolleridir.

15

Antioksidanlar potasyum metabisülfid gibi sülfidler veya metabisülfidler, askorbik asit, bütül hidroksitoluen, bütül hidroksianisol, tokoferoldür.

- 20 Işığa karşı koruyucu maddeler örneğin benzofenonlar veya novantisolik asit sınıfından maddelerdir.

Yapıştırıcı maddeler örneğin selüloz türevleri, nişasta türevleri, poliakrilatlar, alginatlar gibi doğal polimerler, jelatinlerdir.

25

Emülsiyonlar ya yağda-su tipinde ya da suda-yag tipinde emülsiyonlardır.

Üretimlerinde etkin madde hidrofobik veya hidrofilik fazda çözülür ve bu, uygun emülgatörlerin ve opsiyonel olarak örneğin renklendiriciler, absorpsiyon artırıcı maddeler, koruyucu maddeler, antioksidanlar, ışığa karşı koruyucu maddeler, viskoziteyi artırıcı maddeler gibi başka yardımcı maddelerin yardımıyla diğer fazdaki solvent ile homojenize edilir.

30

Hidrofobik faz (yağlar) olarak şunlar belirtilebilir: Parafin yağları, silikon yağları, doğal bitkisel yağlar, örneğin susam yağı, badem yağı, bezir yağı, sentetik trigliseritler,

35

örneğin kapril/kaprik asit trigliserit, zincir uzunluğu C_{8-12} olan bitkisel ya asitleri veya diğer özel olarak seçilmiş doğal yağ asitleri ile trigliserit karışımı, doymuş veya doymamış, bazen aynı zamanda hidroksil grupları içeren yağ asitleri ile kısmi gliserit karışımları, C_8/C_{10} yağ asitlerinin mono ve digliseritleri.

5

Etil stearat, di-n-bütiril-adipat, laurik asit hekzil esteri, dipropilen-glikol pelargonat gibi yağ asidi esterleri, orta zincir uzunluğuna sahip dallanmış bri yas asidi ile $C_{16}-C_{18}$ zincir uzunluğuna sahip doymuş yağ alkollerinin esterleri, izopropil miristat, izopropil palmitat, $C_{12}-C_{18}$ zincir uzunluğuna sahip doymuş yağ alkollerinin kapril/kaprik asit esterleri, izopropil stearat, oleik asit oleik esteri, oleik asit desil esteri, etil oleat, laktik asit etil esteri, mumsu yağ asidi esterleri, örneğin yapay örnek üropigial bez yağı, dibütil ftalat, adipik asit diizopropil esteri, bu sonuncularla ilişkili ester karışımları vb.

10

İzotridesil alkol, 2-oktil dodekanol, setilstearyl alkol, oleil alkol gibi yağ alkolleri.

15

Örneğin oleik asit gibi yağ asitleri ve bunların karışımları.

Hidrofilik faz olarak şunlar belirtilebilir:

Su, örneğin etanol, izopropanol, propilen glikol, gliserol, sorbitol gibi alkoller ve bunların karışımları.

20

Emülgatörler olarak şunlar belirtilebilir: iyonojenik olmayan yüzey aktif maddeler, örneğin polioksietillenmiş hintyağı, polioksietillenmiş sorbitan monooleat, sorbitan monostearat, gliserin monostearat, polioksietil stearat, alkilfenol poliglikol eter; amfolit yüzey aktif maddeler, örneğin di-Na-N-lauril-β-iminodipropionat veya lesitin; anyon aktif yüzey aktif maddeler, örneğin Na-lauril sülfat, yağ alkolü eter sülfatlar, mono/dialkil poliglikol eter ortofosforik asit ester monoetanolamin tuzu; kation aktif yüzey aktif maddeler, örneğin setil trimetilamonyum klorür.

25

30

Diğer yardımcı maddeler olarak şunlar belirtilebilir: Viskoziteyi artırıcı ve emülsiyonu stabilize edici maddeler, örneğin karboksimetil selüloz, metil selüloz ve diğer selüloz ve nişasta türevleri, poliakrilatlar, aljinatlar, jelatinler, arap zamkı, polivinil piroldon, polivinil alkol, metil vinil eter ve maleik asit anhidrit kopolimerleri, polietilen glikoller, mumlar, kolloidal silikalar veya listelenen maddelerin karışımları.

Süspansiyonlar etkin maddenin bir taşıyıcı sıvı içerisinde, gerektiğinde ıslatıcı ajanlar, boyar maddeler, absorpsiyonu artırıcı maddeler, koruyucu maddeler, stabilizörler, antioksidanlar, ışığa karşı kouruyucu maddeler gibi başka yardımcı maddeler ilave
5 edilerek süspanse edilmesi suretiyle hazırlanırlar.

Taşıyıcı sıvılar olarak tüm homojen solventler ve solvent karışımları belirtilebilir.

Islatıcı maddeler (dispersanlar) daha yukarıda verilmiş olan yüzey aktif maddeler
10 belirtilebilir.

Diğer yardımcı maddeler olarak daha yukarıda verilmiş olanlar belirtilebilir.

Yarı katı preparatlar, yukarıda tarif edilen süspansiyonlardan ve emülsiyonlardan
15 yalnızca daha yüksek viskoziteleri ile farklılık gösterirler.

Moksidektin, aynı zamanda, sinerjistler veya başka etkin maddeler ile kombine olarak da bulunabilir. Buluşa göre, neonikotinoidler (insektlerin nikotinerjik asetilkolin reseptörlerinin agonistleri grubundan insektisitler) ile kombine olarak kullanılırlar. Bu tür
20 kombinasyonlar ile, demodikozun yanı sıra ektoparazitik insektler ve endoparazitlerle de mücadele edilebilir.

Neonikotinoidlerden özellikle formül (I) ile gösterilen bileşikler anlaşılacaktır:



25 burada

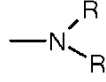
R hidrojeni, opsiyonel olarak süstitüe edilmiş açıl, alkil, aril, aralkil, heteroaril, heteroarilalkil veya heterosiklilalkil grubundan radikalleri belirtir;

A hidrojen, açıl, alkil, aril dizisinden monofonksiyonel bir grubu veya Z radikaliyle bağlı bir difonksiyonel grubu belirtir;

E elektron çeken bir radikali belirtir;

X -CH= veya =N- radikallerini belirtir, burada -CH= radikali bir H atomu yerine bir Z radikaliyle de bağlı olabilir;

Z alkil, -O-R, -S-R dizisinden monofonksiyonel bir grubu,



belirtir,

burada

R aynı veya farklı radikalleri belirtir ve yukarıda verilen anlama sahiptir, veya Z, A radikaliyle veya X radikaliyle bağlı bir difonksiyonel grubu belirtir.

Formül (I) ile gösterilen ve radikallerin aşağıdaki anlamlara sahip olduğu bileşikler özellikle tercih edilir:

- 5 R hidrojeni ve ayrıca opsiyonel olarak süstitüe edilmiş açıl, alkil, aril, aralkil, heteroaril, heteroarilalkil, heterosiklilalkil dizisinden radikalleri belirtir. Açıl radikalleri olarak, süstitüe edilmiş olabilecek formül, (C₁₋₈-alkil)-karbonil, (C₆₋₁₀-aril)-karbonil, (C₁₋₈-alkil)-sülfonil, (C₆₋₁₀-aril)-sülfonil, (C₁₋₈-alkil)-(C₆₋₁₀-aril)-fosforil belirtilebilir. Alkil olarak, süstitüe edilmiş olabilecek C₁₋₁₀-alkil, özellikle
- 10 C₁₋₄-alkil, spesifik olarak metil, etil, i-propil, sec.- veya t.-bütil belirtilebilir. Aril özellikle C₆₋₁₀-arildir, örnek olarak denil, naftil, özellikle fenil belirtilebilir. Aralkil özellikle (C₆₋₁₀-aril)-(C₁₋₄-alkil)dir, örnek olarak fenil metil, fenetil belirtilebilir.
- 15 Heteroaril olarak 10 adede kadar halka atomuna sahip olan ve heteroatom olarak N, O, S, özellikle N içeren heteroariller belirtilebilir. Spesifik olarak, tiyenil, furil, tiyazolil, imidazolil, piridil, benztiyazolil belirtilebilir. Heteroaril alkil özellikle heteroaril-(C₁₋₄-alkil)dir, burada heteroaril yukarıdaki gibi tanımlanmıştır. Örnek olarak, 6 adede kadar halka atomuna sahip olan ve heteroatom olarak N, O, S, özellikle N içeren heteroaril metil, heteroaril etil
- 20 belirtilebilir.
- Heterosiklil özellikle, 6 adede kadar halka atomuna sahip olan ve N, O, S içerisinden seçilen 3 adede kadar heteroatom içeren, doymamış ancak aromatik olmayan veya doymuş bir heterosiklustur, örneğin tetrahidrofurildir. Heterosiklil alkil özellikle heterosiklil-C₁₋₂-alkildir, örneğin: tetrahidrofuranil metil
- 25 ve tetrahidrofuranil etil.
- Süstitüentler olarak örneğin ve tercihen aşağıdakiler sayılabilir: Tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahip alkil, örneğin metil, etil, n- ve i-propil ve n-, i- ve t-bütil; tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahip alkoksi, örneğin metoksi, etoksi, n- ve i-propiloksi ve n-, i- ve t-

- bütiloksi; tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahip alkil tiyo, örneğin metil tiyo, etil tiyo, n- ve i-propil tiyo ve n-, i- ve t-bütil tiyo; tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahip ve tercihen 1 ila 5, özellikle 1 ila 3 halojen atomuna sahip halojen alkil, burada halojen atomları aynı veya farklı olabilir ve halojen atomları olarak, tercihen flor, klor veya brom, özellikle flor bulunur, örneğin triflorometil; hidroksi; halojen, tercihen flor, klor, brom ve iyot, özellikle flor, klor ve brom; siyano; nitro; amino; her bir alkil grubunda tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahip monoalkil ve dialkil amino, örneğin metil amino, metil-etil-amino, n- ve i-propil amino ve metil-n-bütil amino; karboksil; tercihen 2 ila 4, özellikle 2 veya 3 karbon atomuna sahip karbalkoksi, örneğin karbometoksi ve karboetoksi; sülfö (-SO₃H); tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahip alkil sülfonil, örneğin metil sülfonil ve etil sülfonil; tercihen 6 veya 10 aril karbon atomuna sahip aril sülfonil, örneğin fenil sülfonil ve ayrıca heteroaril amino ve heteroaril alkil amino, örneğin klorpiridil amino ve klorpiridil metil amino.
- A özellikle tercihen hidrojeni ve ayrıca opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş açıl, alkil, aril dizisinden radikalleri belirtir, burada bunlar tercihen R'de belirtilen anlamlara sahiptir. A ayrıca bir bifonksiyonel grubu belirtir. Burada opsiyonel olarak 1-4, özellikle 1-2 C atomu ile sübstitüe edilmiş olan alkilen belirtilebilir, burada sübstitüent olarak yukarıda sayılan sübstitüentler belirtilebilir ve burada alkilen grupları N, O, S dizinden heteroatomlar tarafından bölünmüş olabilir.
- A ve Z bağlı oldukları atomlar ile birlikte bir doymuş veya doymamış heterosiklik halka oluşturabilirler. Heterosiklik halka ayrıca 1 veya 2 aynı veya farklı heteroatom ve/veya heterogrup daha içerebilir. Heteroatom olarak tercihen oksijen, kükürt veya azot ve heterogrup olarak N-alkil bulunur, burada N-alkil grubundaki alkil tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahiptir. Alkil olarak metil, etil, n- ve i-propil ve n-, i- ve t-bütil belirtilebilir. Heterosiklik halkada 5 ila 7, tercihen 5 veya 6 halka üyesi bulunur. Heterosiklik halka örnekleri olarak, opsiyonel olarak metil ile sübstitüe edilmiş olabilecek pirolidin, piperidin, piperazin, hekzametilenimin, hekzahidro-1,3,5-triazin, morfolin ve oksadiazin belirtilebilir.
- E elektron çeken bir radikali belirtir, burada özellikle NO₂, CN, 1 ila 9 halojen atomuna sahip halojen-C₁₋₄-alkil karbonil gibi halojen alkil karbonil, özellikle COCF₃, ve ayrıca C₁₋₄-alkil sülfonil ve 1 ila 9 halojen atomuna sahip halojen-C₁₋₄-alkil sülfonil, özellikle SO₂CF₃ belirtilebilir.

- X -CH= veya -N= radikalini belirtir
 Z opsiyonel olarak süstitüe edilmiş alkil, -OR, -SR, -NRR radikallerin belirtir, burada R ve süstitüentler tercihen yukarıda verilen anlamlara sahiptir.
 Z yukarıda belirtilen halka dışında, bağlı olduğu atom ve X konumunda

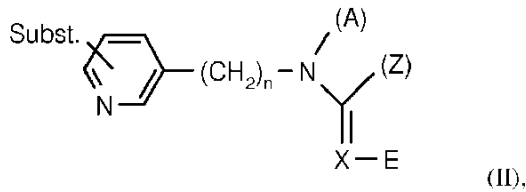


radikali ile doymuş veya doymamış bir heterosiklik halka oluşturabilir. Heterosiklik halka ayrıca 1 veya 2 aynı veya farklı heteroatom ve/veya heterogrup daha içerebilir. Heteroatom olarak tercihen oksijen, kükürt veya azot ve heterogrup olarak N-alkil bulunur, burada alkil veya N-alkil grubu tercihen 1 ila 4, özellikle 1 veya 2 karbon atomuna sahiptir. Alkil olarak metil, etil, n- ve i-propil ve n-, i- ve t-bütill belirtilebilir. Heterosiklik halkada 5 ila 7, tercihen 5 veya 6 halka üyesi bulunur.

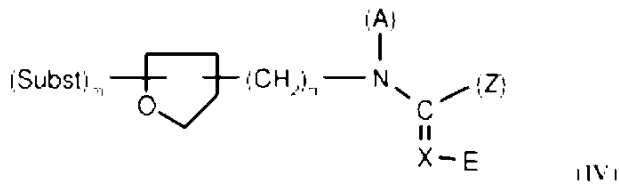
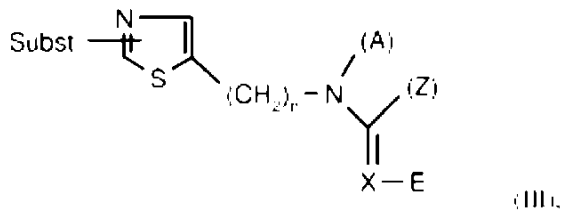
Heterosiklik halka örnekleri olarak pirolidin, piperidin, piperazin, heksametilenimin, morfolin ve N-metil piperazin belirtilebilir.

15

Çok özellikle tercih edilen buluşa göre kullanılabilen bileşikler olarak genel formüller (II), (III) ve (IV) ile gösterilen bileşikler belirtilebilir:



20



burada

n 1 veya 2 anlamına gelir,

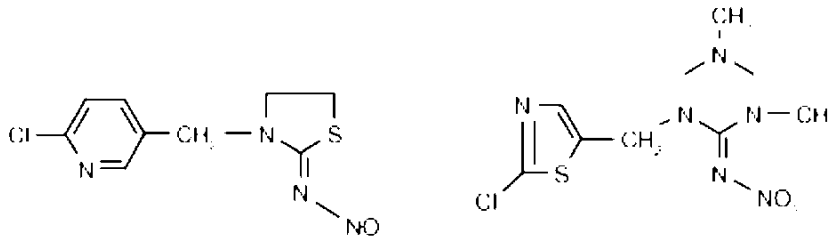
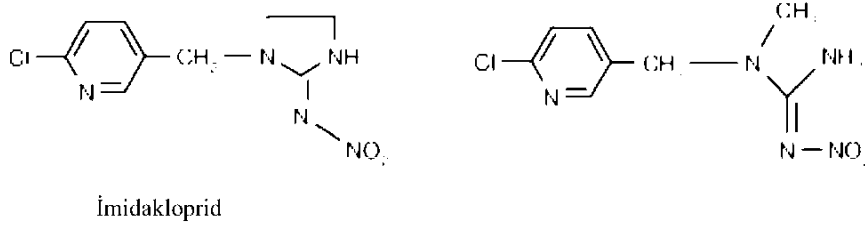
m 0, 1 veya 2 anlamına gelir,

Subst. yukarıda sayılan süstitüentlerden birini, özellikle halojeni, en özellikle kloru belirtir,

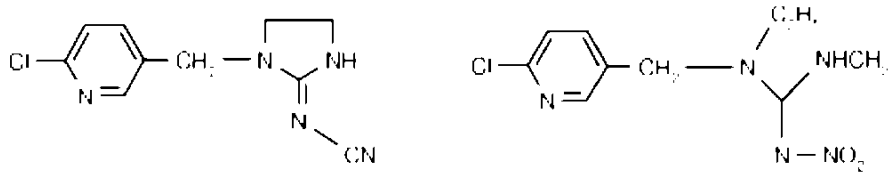
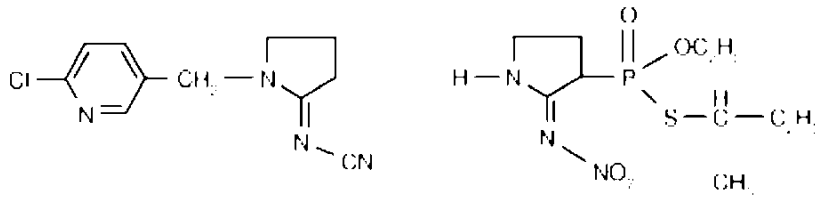
A, Z, X ve E yukarıda belirtilen anlamlara sahiptir.

5

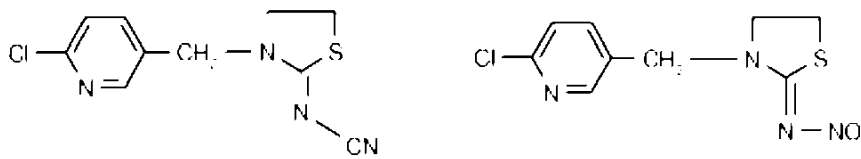
Spesifik olarak aşağıdaki bileşikler belirtilebilir:

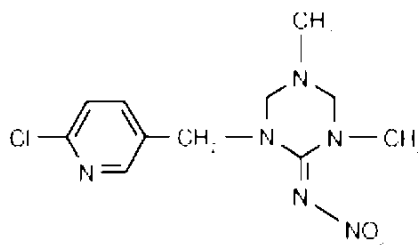
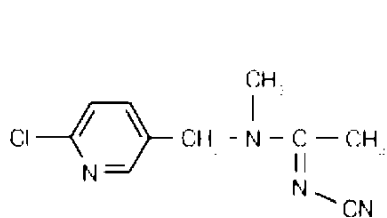
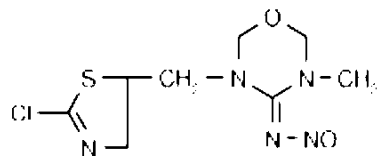
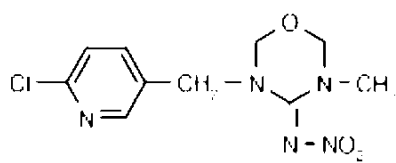
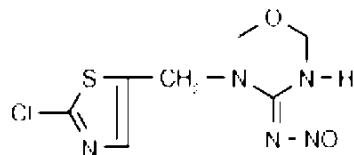
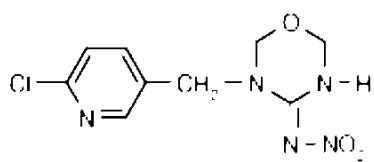
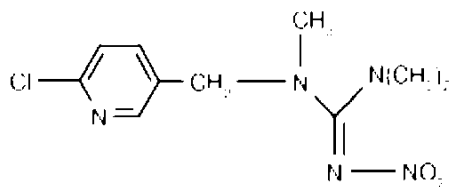
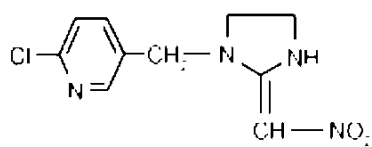
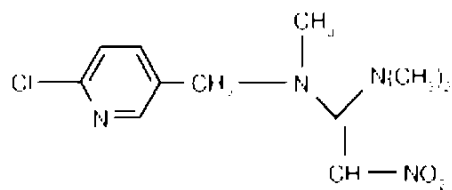
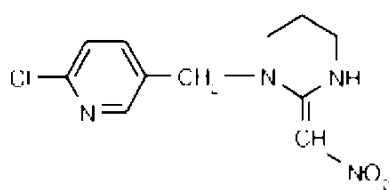


10

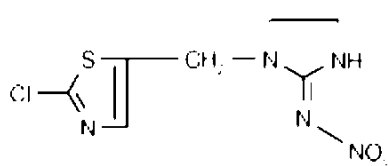
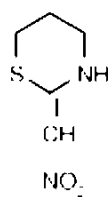
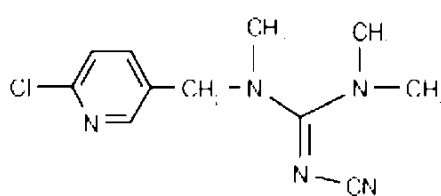
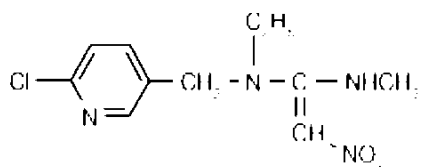


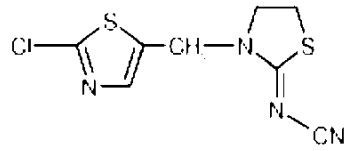
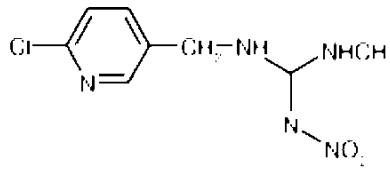
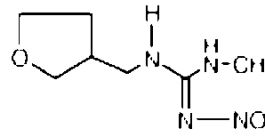
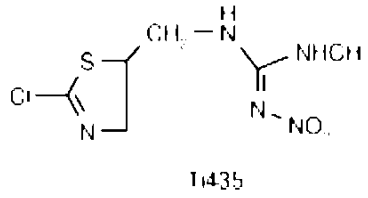
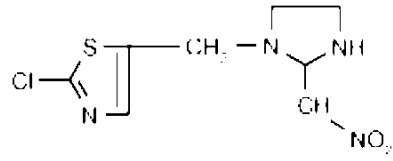
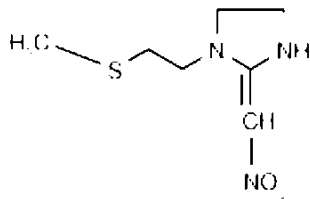
15



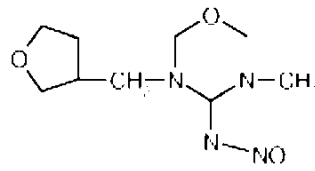
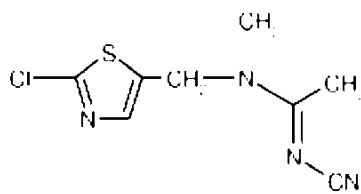
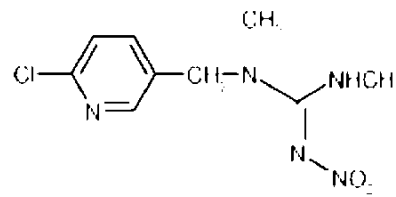
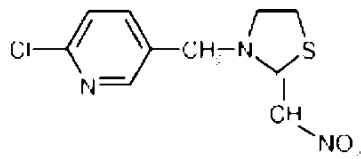


10

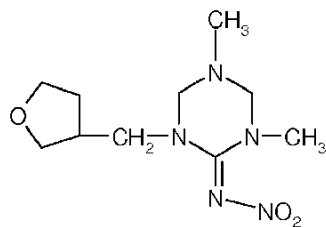




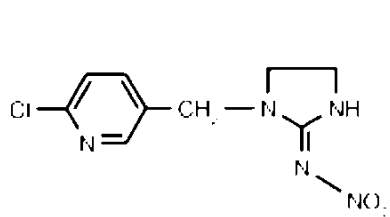
5



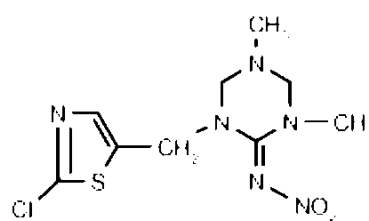
10



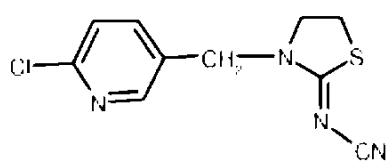
Spesifik olarak aşağıdaki özellikle tercih edilen bileşikler belirtilebilir:



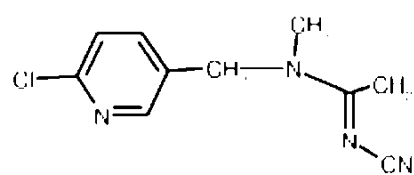
İmidakloprid



AKD 1022

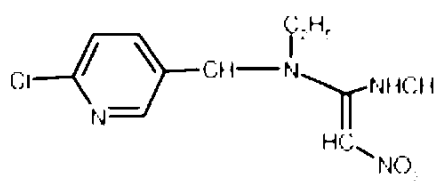


Tiyakloprid

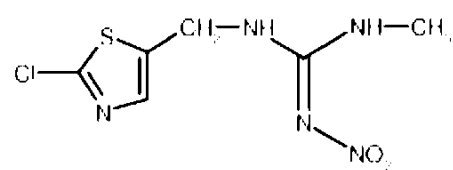


Asetamiprid

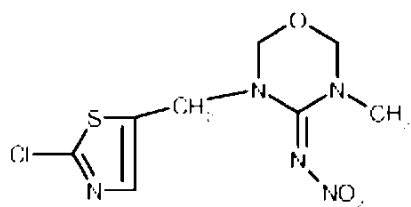
5



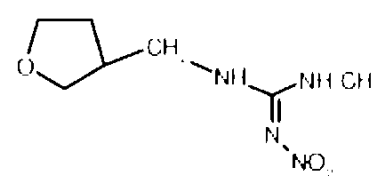
Nitenpiram



Klotiyanidin



Tiyametoksam (Diakloden)



Dimotefuran

10

Buluşa göre kullanılabilen maddenin kullanıma hazır preparatları genellikle etkin maddeleri 10 ppm ila %30 m/m aralığındaki konsantrasyonlarda içerirler; makrosiklik lakton 0,02 ila 8 m/m konsantrasyonlarında kullanılır; neonikotinoid %1 ila 20 m/m, özellikle tercihen %5-15 m/m konsantrasyonlarında kullanılır.

5

Kullanımdan önce seyreltilen preparatlar etkin maddeleri buna uygun olarak yüksek konsantrasyonlarda, örneğin %0,5 ila 90 m/m, tercihen %5 ila 50 m/m konsantrasyonlarında içerirler.

- 10 Genel olarak, etkili sonuçlar elde etmek amacıyla her gün vücut ağırlığının her kg'si için yaklaşık olarak 0,01 ila 100 mg etkin madde miktarlarının uygulanmasının avantajlı olduğu gösterilmiştir, tercih edilen olağan günlük dozlar makrosiklik lakton için 0,05 ila 10 mg/kg, özellikle tercihen 0,1 ila 8 mg/kg aralığındadır; bir neonikotinoid kullanıldığında, olağan günlük dozlar tercihen 1 ila 20 mg/kg, özellikle tercihen 5-10
- 15 mg/kg aralığında yer almaktadır.

Pour-on (akıtma) veya spot-on (damlatma) formülasyonları buluşa göredir. Bunlar tedavi edilecek olan hayvanın vücut yüzeyi üzerindeki küçük bir alana genellikle 0,1 ila 20 ml, tercihen 0,4 ila 10 ml gibi görece küçük miktarlarda uygulanırlar.

20

Bu tür formülasyonlar makrosiklik laktonu %0,02 ila 8 m/m miktarında içerirler.

Neonikotinoid içeriği %1-20 m/m, tercihen %5-15 m/m aralığındadır.

- 25 Akıtma ve damlatma formülasyonları için solvent olarak yukarıda belirtilen solventler uygundur.

- Burada makrosiklik laktonlar için çok iyi çözücü özelliklerine sahip solventler, örneğin etanol, izopropanol, propilen glikol, 2-hekzil dekanol, oktil dodekanol, dibütil adipat, orta
- 30 zincir uzunluğuna sahip trigliseritler, propilen glikol dikaprilat/dikaprat, propilen glikol laurat, izopropil miristat, izopropil palmitat, propilen karbonat, dipropilen glikol monometil eter, dietilen glikol monoetil eter ve ketonlar tercih edilmektedir.

- Ayrıca iyi yayıcı özelliklere sahip solventler, örneğin 2-hekzil dekanol, oktil dodekanol,
- 35 2-oktil dodesil miristat, setearil izononanoat, setearil oktanoat, setil etil hekzanoat,

koko-kaprilat/kaprat, desil kokoat, desil oleat, etil oleat, izosetil palmitat, izopropil miristat, izopropil palmitat, izostearil izostearat, oktil palmitat, oktil stearat, oleil erüsat, orta zincir uzunluğuna sahip trigliseritler, propilen glikol dikaprilat/dikaprat, dipropilenglikol monometil eter, dietilenglikol monoetil eter, setil dimetikon, dimetikon ve simetikon tercih edilmektedir.

Burada makrosiklik laktonlar için iyi çözücü özelliklere ve iyi yayıcı özelliklere sahip olan solventler, örneğin 2-hekzil dekanol, oktil dodekanol, dibütil adipat, dipropilen glikol monometil eter, dietilen glikol monoetil eter, orta zincir uzunluğuna sahip trigliseritler, propilen glikol dikaprilat/dikaprat, propilen glikol laurat, izopropil miristat ve izopropil palmitat özellikle tercih edilmektedir.

Solventler tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Toplam konsantrasyonları genellikle %10 ile 98 m/m arasında, tercihen %30 ile 95 m/m arasında yer alır.

Tercihen edilen damlatma veya akıtma formülasyonları ayrıca olağan farmasötik katkı maddeleri ve yardımcı maddeler de içerebilirler.

Damlatma veya akıtma formülasyonları emülsiyon konsantreleri olarak da formüle edilebilirler. Bu amaçla, etkin maddeler yüksek konsantrasyonda, bir dispersan yardımcı madde ile birlikte bir solvent içerisinde çözülürler. Uygulayıcı bu konsantrenin belirli bir miktarını suya katar ve spontane olarak ve çalkalama üzerine bir emülsiyon meydana gelir. Solvent olarak yukarıda belirtilen maddeler ve dispersan yardımcı madde olarak yine yukarıda belirtilen iyonojenik ve iyonojenik olmayan emülgatörler kullanılabilir.

WO 00/30449'da makrosiklik laktonlar için, özellikle damlatma uygulaması amacıyla uygun olan formülasyonlar tarif edilmektedir.

Özellikle tercih edilen diğer bir düzenlemeye göre, aşağıdaki baz, buluşa göre kullanılabilen formülasyonlar, özellikle damlarma formülasyonları için özellikle uygundur:

Solvent A olarak benzil alkol veya opsiyonel olarak süstitüe edilmiş bir pirolidon kullanılır. Opsiyonel olarak süstitüe edilmiş pirolidonlar örneğin şunlardır: 2-pirolidon; 1-(C₁-C₁₀)-pirolidon-2, örneğin 1-metil pirolidon, 1-etil pirolidon, 1-oktil pirolidon, 1-

dodesil pirolidon, 1-izopropil pirolidon, 1-(n-, sek.- veya tert.-bütıl)-pirolidon, 1-hekzil pirolidon; 1-(C₂-C₁₀-alkenil)-pirolidon-2 örneğın 1-vinil pirolidon-2; 1-(C₃-C₈-sikloalkil)-pirolidon-2 örneğın 1-sikloheksil pirolidon; 1-(3-hidroksipropil)-pirolidon, 1-(2-metoksietil)-pirolidon, 1-(3-metoksi-propil)-pirolidon, 1-benzil pirolidon. Bunlar
5 içerisinden benzil alkol özellikle tercih edilir.

Tercihen, solvent A, siklik karbonatlar ve laktonlardan (tercih edilen örnekleri -bütirolakton, etilen karbonat ve özellikle propilen karbonat) oluşan gruptan seçilen bir
10 kosolvent B ile karışım şeklinde kullanılır, burada solvent A %20 ila 99 m/m, tercihen %40 ila 90 m/m, özellikle tercihen %50 ila 90 m/m oranındadır ve solvent B buna uygun olarak %1 ila 80 m/m, tercihen %10 ila 60 m/m, özellikle tercihen %10 ila 50 m/m oranındadır.

Solvent veya solvent karışımı içerisinde, etkin madde ve opsiyonel olarak başka
15 yardımcı maddeler ve katkı maddeleri çözünmüştür.

Bu tip formölasyonlar imidaklopid gibi bir neonikotinoid ile kombine moksidektin için uygundur.

20 Demodikozun buluşa göre topikal tedavisi, hastalık için kolay ve rahat ancak buna karşın etkili bir tedaviyi mümkün kılmaktadır. İyi bir tedavi başarısı sağlamak için genellikle en az bir hafta, tercihen en az iki hafta, özellikle tercihen en az üç hafta arayla, özellikle dört haftada bir gerçekleştirilen uygulamalar yeterli olmaktadır. Tedavi genellikle 2 ila 4 ay devam etmektedir.

25

Buluşa göre formölasyonlara ait aşağıdaki örneklere buluşu herhangi bir şekilde sınırlandırmaksızın açıklamaktadır. Aşağıdaki örneklere belirli formölasyonların içeriğinde moksidektinden farklı bir makrosiklik lakton varsa ve/veya neonikotinoid yoksa, bunlar buluşa göre örneklere değil referans örneklere dir.

30

Örnekler**Örnek 1****5 (Referans)**

%6 w/v	Selamektin
%6 v/v	Dipropilen glikol monometil eter
%0,08 w/v	BHT
q.s. %100 v/v	İzopropanol

Örnek 2**(Referans)**

10

%12 w/v	Selamektin
%12 v/v	Dipropilen glikol monometil eter
%0,08 w/v	BHT
q.s. %100 v/v	İzopropanol

Örnek 3**(Referans)**

15

100 ml	Formülasyon içeriğinde:
6,0 g	Selamektin
5,63 g	Dipropilen glikol monometil eter
0,08 g	BHT
69,79 g	İzopropanol

Örnek 4**(Referans)**

100 ml	Formülasyon içeriğinde:
6,0 g	Selamektin
5,63 g	Dipropilen glikol monometil eter
0,08 g	BHT
69,8 g	İzopropanol

5 **Örnek 5****(Referans)**

10,0 g	İmidakloprid
0,08 g	İvermektin
83,1 g	Benzil alkol
16,5 g	Propilen karbonat
0,10 g	BHT

Örnek 6

10

(Referans)

10,0 g	İmidakloprid
0,20 g	İvermektin
83,2 g	Benzil alkol
16,3 g	Propilen karbonat
0,10 g	BHT

Örnek 7

10,0 g	İmidakloprid
2,5 g	Moksidektin
80,7 g	Benzil alkol
16,5 g	Propilen karbonat
0,10 g	BHT

Örnek 8

10,0 g	İmidakloprid
1,0 g	Moksidektin
82,2 g	Benzil alkol
16,5 g	Propilen karbonat
0,10 g	BHT

5 Biyolojik Örnek**Alan çalışması: Köpeklerde demodikoz tedavisi**

Yirmi üç köpekte jeneralize demodikoz Advocate® spot-on (damlatma) (her ml'de 100 mg imidakloprid ve 25 mg moksidektin) ile tedavi edilmiştir. Madde 0. ve 28. günlerde birer defa olmak üzere 4 hafta süreyle uygulanmıştır; 28. veya 56. günde üzerinde hala demodeks akarı varlığı gösterilen köpekler üçüncü bir sefer daha tedavi edilmiştir; 56. veya 84. günde üzerinde hala demodeks akarı varlığı gösterilen köpekler dördüncü bir sefer daha tedavi edilmiştir.

15

Köpeklerin %87'sinde tedavi sonunda akar kalmamıştır, kalan köpeklerde hastalık tablosunda belirgin iyileşmeler tespit edilebilmiştir.

Karşılaştırma amacıyla bu çalışmada Interceptor® (milbemislin oksim içeren tabletler) ürünü test edilmiştir. Bu tabletler 2 ila 4 ay süreyle her gün oral olarak uygulanmıştır. Demodikoz tedavisindeki sonuçlar Advocate® ile karşılaştırılabilir olmuştur, bununla

20

birlikte 4 haftada bir defa gerçekleştirilen spot-on (damlatma) uygulaması, Interceptor® ile günlük tablet uygulamasından belirgin şekilde daha kolay ve rahat olmuştur.