

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A01N 43/90

A61K 9/00 A61K 47/10

A61K 31/70



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99813455.4

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1147232C

[22] 申请日 1999.10.20 [21] 申请号 99813455.4

[30] 优先权

[32] 1998.11.19 [33] GB [31] 9825402.2

[86] 国际申请 PCT/IB1999/001715 1999.10.20

[87] 国际公布 WO00/30449 英 2000.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.5.18

[71] 专利权人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72] 发明人 T·M·路卡斯 S·R·威克斯

审查员 王莉敏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 抗寄生虫制剂

[57] 摘要

适于局部应用的长效抗寄生虫制剂，其含有：

(a) 0.1 - 50% w/v 的具有抗内和/或外寄生物活性的阿凡曼菌素或米尔倍霉素；(b) 1 - 50% v/v 的二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚；(c) 选择性的抗氧化剂；和(d) 选择性的皮肤可接受的挥发性溶剂适量 v/v。

ISSN 1008-4274

1. 抗寄生虫制剂, 其含有:
 - (a) 0.1-50% w/v 的阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞;
 - (b) 1-50% v/v 的二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚.
2. 权利要求 1 的制剂, 其中还含有氧化剂.
3. 权利要求 1 或 2 的制剂, 其中还含有适量的皮肤可接受的挥发性溶剂.
4. 权利要求 1 或 2 所述的制剂, 其中二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚的含量为 1-20% v/v.
5. 权利要求 1 或 2 所述的制剂, 其中的阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞具有抗内和外寄生物的活性.
6. 权利要求 1 或 2 所述的制剂, 其中的阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞是 5-脞基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖.
7. 权利要求 1 或 2 所述的制剂, 其中的二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚是二乙二醇单甲醚或二丙二醇单甲醚.
8. 权利要求 7 所述的制剂, 其中的二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚是二丙二醇单甲醚.
9. 权利要求 3 所述的制剂, 其中含有皮肤可接受的溶剂并且所述溶剂是乙醇或异丙醇.

10. 权利要求 9 所述的制剂, 其中皮肤可接受的溶剂并且所述溶剂是异丙醇。

11. 权利要求 1 或 2 所述的制剂, 其中阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞与二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚的 w/v 与 v/v 的比值在 0.5 至 2: 1 的范围内。

12. 权利要求 11 所述的制剂, 其中阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞与二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚的 w/v 与 v/v 的比值为 0.7 至 1.4: 1。

13. 权利要求 12 所述的制剂, 其中阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞与二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚的 w/v 与 v/v 的比值为 0.9 至 1.1: 1。

14. 权利要求 13 所述的制剂, 其中阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞与二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚的 w/v 与 v/v 的比值为 1: 1。

15. 权利要求 1 或 2 所述的制剂, 其中阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞在整个制剂中的含量在 1%至 16%的范围内。

16. 权利要求 15 所述的制剂, 其中阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞在整个制剂中的含量在 4%至 12%的范围内。

17. 权利要求 16 所述的制剂, 其中阿凡曼菌素 13-单糖 5-脞在整个制剂中的含量在 6%至 12%的范围内。

18. 权利要求 2 所述的制剂, 其中含有的抗氧剂选自没食子酸丙酯、2-叔丁基-4-甲氧基苯酚和 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚。

19. 权利要求 18 所述的制剂, 其中含有的抗氧剂是 2,6-二叔丁

基-4-甲基苯酚。

20. 权利要求 1 的制剂，其中，所述制剂含有如下成分：

(a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖，含量为 1%至 16% w/v;

(b) 含量为 1%至 16% v/v 的二乙二醇单甲醚或二丙二醇单甲醚，并且活性成分与二乙二醇单甲醚/二丙二醇单甲醚的 w/v 与 v/v 的比值为 1: 1;

(c) 异丙醇适量。

21. 权利要求 20 的制剂，其中还含有 (d) 2, 6-二叔丁基-4-甲基苯酚。

22. 权利要求 20 的制剂，其含有如下成分：

(a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖，含量为 6%至 12% w/v;

(b) 6%至 12% v/v 的二乙二醇单甲醚或二丙二醇单甲醚，并且活性化合物与二乙二醇单甲醚/二丙二醇单甲醚的 w/v 与 v/v 的比值为 1: 1;

(c) 异丙醇适量。

23. 权利要求 22 的制剂，其中还含有 (d) 2, 6-二叔丁基-4-甲基苯酚。

24. 权利要求 1 至 23 中任意一项所述的制剂在生产用于治疗由内或外寄生物所引起之病症的药物中的用途。

抗寄生虫制剂

本发明涉及抗寄生虫制剂，特别是适于向哺乳动物、包括人和家养动物例如猫和狗进行局部应用的含有阿凡曼菌素或米尔倍霉素、包括其衍生物的抗寄生虫制剂，该制剂可用于治疗由内寄生物和/或外寄生物引起的病症。特别令人感兴趣的是对跳蚤和/或犬恶丝虫有活性之物质的制剂。

抗寄生虫的阿凡曼菌素、米尔倍霉素及其衍生物记载于大量的出版物中，参见，例如欧洲专利申请公开号 0214731、0284176、0317148、0308145、0340832、0335541、0350187、0170006、0254583、0334484、0410615，英国专利申请号 1573955、1390336，国际专利申请公开号 WO 94/15944 和 WO 95/22552，“伊维菌素和阿巴美丁”，WC Campbell, Springer Verlag, New York(1989)和“多拉克汀—一种有效的新型杀内寄生物剂”，AC Goudie 等，《兽类寄生虫学》(Vet. Parasitol.) 49 (1993) 5。

有许多种这样的物质已被商业化，例如伊维菌素(Ivomec™)、多拉克汀(Dectomax™)、莫昔克汀和阿巴美丁(Avomec™)。

国际专利申请公开号 WO 94/15944(其教导的内容引入本文作为参考)描述了一组具有治疗多种由内和/或外寄生物引起的疾病之活性的阿凡曼菌素 13-单糖的 5-肟基衍生物，包括 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖(西拉克汀(selamectin)，实施例 5)。

本发明描述了适于局部应用的长效制剂，该制剂可以传递具有抗内和/或外寄生物活性的阿凡曼菌素和米尔倍霉素。这些制剂具有良好的化妆品性能、存放时的稳定性、皮肤耐受性和经皮传递特性。

一方面，本发明提供了适于局部应用的长效抗寄生虫制剂，其含有：

(a) 约 0.1-50% w/v 的具有抗内和/或外寄生物活性的阿凡曼菌素或米尔倍霉素；

(b) 约 1-50% v/v 的二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚;

(c) 选择性的抗氧剂; 和

(d) 选择性的皮肤可接受的挥发性溶剂适量 v/v。

[“w/v” 是指重量/体积, 即 “1% w/v” 表示每 100ml 制剂中有 1g.]

本发明的制剂具有良好的化妆品性能。例如, 当局部涂抹于家养动物例如猫或狗的毛皮上时, 它们可以很好地散开, 在很宽的温度范围内与皮肤产生良好的接触。它们不会象某些市售的阿凡曼菌素或米尔倍霉素在含脂肪赋形剂中的制剂那样留下难看的油斑。

某些本发明的制剂具有足够的效力, 从而使治疗的间隔期可以很长, 例如数周或一个月。

优选活性化合物同时具有抗内和外寄生物的活性。

优选活性化合物选自伊维菌素、多拉克汀、阿巴美丁、莫昔克汀以及国际专利申请公开号 WO 94/15944 中概括性和具体公开的阿凡曼菌素 13-单糖 5-肟类化合物。

首选的活性化合物是 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖(西拉克汀)。

优选的二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚是二乙二醇单甲醚(DEGMME)或二丙二醇单甲醚(DPGMME)。

更优选的二醇单甲醚是 DPGMME。

可以使用任何来源的药物/兽药品质的二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚。例如, 可接受的 DPGMME 的商业来源是 Dow Corning, 其产品 “Dowanol DPM™” 具有如下性质: 沸点 74.6℃ (13mbar); 冰点 -83℃; 密度 0.948g/cm³ (25℃); 粘度 3.72mPas (25℃); 反射指数 1.421 (25℃)。

优选二(C₂₋₄二醇)单(C₁₋₄烷基)醚在制剂中的含量为最多约 20% v/v, 仍更优选在约 2-16% v/v 的范围内, 更优选在约 4-12% v/v 的范围内, 首选在约 6-12% v/v 的范围内。

优选含有皮肤可接受的挥发性溶剂并且所述溶剂是乙醇或异丙醇(IPA)。

更优选皮肤可接受的溶剂是 IPA.

优选活性化合物与二醇单甲醚的 w/v 与 v/v 的比值在约 (0.5 至 2) 比 1 的范围内.

更优选活性化合物与二醇单甲醚的 w/v 与 v/v 的比值为约 (0.7 至 1.4) 比 1.

仍更优选活性化合物与二醇单甲醚的 w/v 与 v/v 的比值为约 (0.9 至 1.1) 比 1.

首选活性化合物与二醇单甲醚的 w/v 比 v/v 的比值为约 1: 1.

优选活性成分阿凡曼菌素或米尔倍霉素在整个制剂中的含量在约 1%至约 16% w/v 的范围内, 更优选约 4%至约 12% w/v, 仍更优选约 6%至约 12% w/v.

制剂还可以选择性地含有抗氧剂, 例如没食子酸丙酯、BHA (2-叔丁基-4-甲氧基苯酚) 或 BHT (2, 6-二叔丁基-4-甲基苯酚). 如果存在抗氧剂的话, 优选是 BHT.

如果存在抗氧剂的话, 优选其含量低于 0.2% w/v, 更优选低于 0.1% w/v.

优选由如下成分组成的制剂:

(a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖(西拉克汀, 含量为 1%至 16% w/v);

(b) 含量为 1%至 16% v/v 的 DEGMME 或 DPGMME, 活性化合物与 DEGMME/DPGMME 的 w/v 与 v/v 的比值为约 1: 1;

(c) 异丙醇适量至 100% v/v;

和选择性的 (d) BHT (低于 0.1% w/v).

更优选由如下成分组成的制剂:

(a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖(西拉克汀, 含量为 6%至 12% w/v);

(b) 6%至 12% v/v 的 DEGMME 或 DPGMME, 活性化合物与 DEGMME/DPGMME 的 w/v 与 v/v 的比值为约 1: 1;

(c) 异丙醇适量至 100% v/v;

和选择性的(d) BHT(低于 0.1% w/v)。

一组优选的制剂由如下实施例中所所述的制剂组成。

本发明的另一方面是通过施用有效量本发明的制剂来治疗由内或外寄生物所引起的病症的方法。

本发明的另一方面是本发明的制剂用于药物。

本发明的另一方面是本发明的制剂在生产用于治疗由内或外寄生物所引起之病症的药物中的用途。

本发明的制剂可以通过常规方法进行制备, 例如将阿凡曼菌素和/或米尔倍霉素以及选择性的抗氧化剂按照常规的药物或兽药实践溶于溶剂或溶剂混合物中, 例如将各成分的混合物进行搅拌, 如需要, 同时进行加热。

通过如下实施例来说明本发明, 其中

- (i) 将 BHT 抗氧化剂(如果存在的话)溶于 DPGMME 或 DEGMME 和 IPA 的混合物中,
- (ii) 加入药物, 然后将混合物搅拌直至溶解,
- (iii) 滤除残余物, 然后装到适合的容器中。

实施例 1

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 6% w/v
- (b) DPGMME 6% v/v
- (c) BHT 0.08% w/v
- (d) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 2

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 6% w/v
- (b) DPGMME 6% v/v
- (c) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 3

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 8% w/v
- (b) DPGMME 16% v/v
- (c) BHA 0.1% w/v
- (d) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 4

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 12% w/v
- (b) DPGMME 12% v/v
- (c) BHT 0.08% w/v
- (d) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 5

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 12% w/v
- (b) DPGMME 12% v/v
- (c) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 6

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 16% w/v
- (b) DPGMME 16% v/v
- (c) BHA 0.1% w/v
- (d) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 7

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 16% w/v
- (b) DEGMME 16% v/v
- (c) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 8

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 16% w/v
- (b) DPGMME 8% v/v
- (c) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 9

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 16% w/v
- (b) DPGMME 16% v/v
- (c) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 10

由如下成分组成的制剂:

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖 16% w/v
- (b) DEGMME 8% v/v
- (c) IPA 适量至 100% v/v.

实施例 11

含有如下成分的制剂(mg/ml):

- (a) 5-肟基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖(60);
- (b) DPGMME(56.28);
- (c) BHT(0.8); 和
- (d) IPA(697.92).

实施例 12

含有如下成分的制剂(mg/ml):

- (a) 5-脞基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖(120);
- (b) DPGMME(112.56);
- (c) BHT(0.8); 和
- (d) IPA(613.64)。

当然, 单位剂量制剂中抗寄生虫的阿凡曼菌素/米尔倍霉素的含量可以随着阿凡曼菌素/米尔倍霉素在治疗具体病症时的效力、所需的应用频率等根据常规的兽医和药物实践来改变。

本发明的制剂可以根据常规的药物和兽药实践以适于所面临的具体应用、所治疗的宿主动物的具体物种和体重、所涉及的一种或多种寄生虫、感染的程度等的方式来给药。

例如, 对于狗和猫, 将剂量为 4mg/kg 至 12mg/kg, 优选约 9mg/kg 宿主动物体重的 5-脞基-22, 23-二氢-25-环己基阿凡曼菌素 B1 单糖(西拉克汀)以单剂量的形式每月一次给药将足以控制跳蚤和预防犬恶丝虫, 当然, 在某些情况下可能需要更高或更低的剂量范围, 这些剂量范围也包括在本发明的范围内。对于家养动物例如典型的家养猫或狗, 6mg/kg 剂量的典型剂量方案为每月一次 0.25ml 至 2ml 实施例 1 的制剂。

本发明的制剂特别适于局部给药。对于局部应用, 可以采用浸、喷雾、倾倒、点滴(spot-on)、喷射液体、香波、颈圈、标签、马具等。特别优选点滴制剂。

应当理解, 术语“治疗”包括预防、减轻或治愈由一种或多种寄生虫引起的一种或多种病症。

以下将说明本发明制剂的效力。将三种西拉克汀制剂以 8mg/kg 的单一局部剂量给药, 然后评估在一段时间内对诱发的狗跳蚤(猫栉头蚤)感染的作用。三种制剂均含有 160mg/mL 的西拉克汀并分别含有 16%

w/v 二乙二醇单甲醚(DEGMME)、8% w/v 二丙二醇单甲醚(DPGMME)或 16% w/v DPGMME, 用异丙醇调整体积。将 36 只(16 只雄性, 20 只雌性)预先用 100 只未喂食的活的成熟跳蚤感染的狗通过跳蚤计数随机分成 4 组, 随后这 4 组分别接受盐水(阴性对照, T1)、西拉克汀/16% w/v DEGMME(T2)、西拉克汀/8% w/v DPGMME(T3)和西拉克汀/16% w/v DPGMME(T4)。于第 0 天在肩胛骨前方脖子的根部进行局部给药。通过用梳子计数每只狗上存在的活跳蚤数来评估效力。将每只狗用约 100 只未喂食的活的成熟猫栉头蚤在第 1、4、11、18、23、27、32 和 39 天感染, 然后在每次感染约 72 小时后在第 4、7、14、21、26、30、35 和 42 天用梳子进行计数。在研究过程中未出现不利的药物反应并且没有发生死亡。在每次治疗后对跳蚤进行计数的那天, 三种西拉克汀制剂的几何平均跳蚤梳子计数均显著低于($P \leq 0.05$)盐水对照。对于 T2、T3 和 T4, 在第 30 天的效力(几何平均跳蚤梳子计数减少的百分比)分别为 98.6%、98.2%和 99.4%。在第 35 天, T2、T3 和 T4 的效力分别为 93.5%、95.9%和 97.7%。在第 42 天, T2、T3 和 T4 的效力分别为 67.3%、82.3%和 88.1%。

以 3mg/kg、6mg/kg 和 9mg/kg 的剂量局部给药来评估西拉克汀制剂对诱发的狗猫栉头蚤感染的效力, 以便确定适宜的剂量。制剂在异丙醇中含有 12%(120mg/mL) 西拉克汀和 11.26% w/v 二丙二醇单甲醚(DPGMME)。将 48 只狗(24 只雄性, 24 只雌性)通过跳蚤计数按性别随机分成 4 组: 安慰剂(阴性对照, T1)或 3mg/kg(T2)、6mg/kg(T3)和 9mg/kg(T4)的西拉克汀。于第 0 天在动物肩胛骨前方脖子根的背部进行局部给药。通过用梳子计数每只狗上存在的活跳蚤数来评估效力。将每只狗用约 100 只未喂食的活的成熟猫栉头蚤在第 4、11、18 和 27 天感染, 然后在每次感染约 72 小时后在第 7、14、21 和 30 天用梳子进行计数。在研究过程中未出现不利的药物反应并且没有动物死亡。在第 7、14 和 21 天, 三组西拉克汀治疗的几何平均跳蚤梳子计数的减少百分比范围从 94.6%至 100%。在第 30 天, T2、T3 和 T4 的减少百分比分别为 81.5%、94.7%和 90.8%。方差分析表明治疗组(T2、T3 和 T4 合

并)第30天的跳蚤梳子计数显著低于($P \leq 0.05$)安慰剂(T1),用3mg/kg治疗(T2)的计数显著高于($P \leq 0.05$)用6mg/kg和9mg/kg治疗(T3和T4合并)的计数,T3和T4之间没有统计学差异($P > 0.10$)。