

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01805729.2

A61K 31/60

A61K 9/107

A61K 47/22

A61P 33/00

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1213756C

[22] 申请日 2001.2.22 [21] 申请号 01805729.2

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 29 [33] EP [31] 00104126.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/002037 2001.2.22

[87] 国际公布 WO2001/064222 英 2001.9.7

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.27

[71] 专利权人 新药物研究瑞典股份公司

地址 瑞典隆德

[72] 发明人 A·R·舒艾阿

审查员 雷耀龙

[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 唐晓峰

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 治疗寄生虫病的兽医组合物

[57] 摘要

非水性或水性胶束组合物用于治疗由寄生性蠕虫或线虫导致的动物疾病，包含雷复尼特和充当稳定与吸收促进剂的特定溶剂组合。溶剂选自非离子型表面活性剂，例如 Tween® 80，和 N-甲基吡咯烷酮、2-吡咯烷酮或二甲基亚砜。该组合物容易制备，贮存稳定，能够口服、注射或局部给药。利用这些制剂，观察到雷复尼特在疾病治疗中的功效有所提高。

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

1、治疗动物寄生虫病的胶束组合物，所述组合物包含雷复尼特、一种非离子型表面活性剂、和 N-甲基吡咯烷酮或 2-吡咯烷酮或 N-甲基吡咯烷酮与 2-吡咯烷酮的组合或二甲基亚砷与 N-甲基吡咯烷酮和/或 2-吡咯烷酮的组合。

2、根据权利要求 1 的组合物，其中该非离子型表面活性剂是聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。

3、根据权利要求 1 或 2 的组合物，进一步包含环亚甲基甘油醚。

4、根据权利要求 1 的组合物，其中雷复尼特的量在 2.5%与 25%重量/体积之间。

5、根据权利要求 1 的组合物，其中雷复尼特的量是 12.5%重量/体积。

6、根据权利要求 1 的组合物，其中非离子型表面活性剂的量在 5 与 50%重量/体积之间。

7、根据权利要求 1 的组合物，进一步包含水和乙酸。

8、根据权利要求 1 的组合物，进一步包含选自下组成分的试剂：赋形剂、防腐剂、维生素、其他稳定剂、载体、抗氧化剂、光稳定剂、着色剂、其他吸收促进物质和增稠剂。

9、根据权利要求 1 的组合物，进一步包含一种驱肠虫的抗生素，选自由阿凡曼菌素或其衍生物组成的组。

10、根据权利要求 9 的组合物，其中该组合物中阿凡曼菌素或其衍生物的量在 0%与 15%重量/体积之间。

11、根据权利要求 9 的组合物，其中该驱肠虫的抗生素是异阿凡曼菌素。

12、根据权利要求 11 的组合物，包含 12%雷复尼特和 0.8%异阿凡曼菌素。

13、根据权利要求 1 至 12 任意一项的组合物在药物制备中的用途，该药物用于治疗由寄生性蠕虫或线虫导致的动物疾病。

14、根据权利要求9至12任意一项的组合物在药物制备中的用途，该药物用于治疗由影响牛、水牛、绵羊和山羊的寄生虫导致的内部与外部疾病。

治疗寄生虫病的兽医组合物

发明领域

本发明涉及包含雷复尼特的组合物，该组合物打算用于兽医领域，优选地用于治疗农场与家庭动物的寄生虫病，例如肝吸虫或肤蝇感染。

发明背景

雷复尼特是 3'-氯-4'-(4-氯苯氧基)-3,5-二碘水杨酰苯胺的通用名。雷复尼特例如由津巴布韦 Pfizer Animal Health Inc. 销售，商品名为 Ranox®，或者由印度 Ventron 销售。

已知雷复尼特可用作驱肠虫剂和杀片吸虫剂，有效治疗影响动物和由寄生性蠕虫或线虫感染导致的寄生虫病。

还已知雷复尼特是极为水不溶性的（例如参见 Nessel 德国专利 1 472 385），在 25°C 下它在水中的溶解度大约是 0.005%重量/体积。

为提高雷复尼特的溶解度而付出的努力是在组合物中加入表面活性剂。结果显示，在含有 1%表面活性剂的组合物中，雷复尼特的溶解度为 0.14%。

这有一个缺点，当口服给药时，机体对雷复尼特的吸收率较低。其结果是，它在体内的血浆浓度也较低，大部分活性物质未被吸收，排泄到粪便中。例如，吸收率在无胃物种中可能低至 10%，在反刍动物中即使瘤胃有助于吸收过程也至多仅为 50%或以下。

至于驱肠虫活性，直接与雷复尼特的血浆浓度有关，为了达到足够的血浆浓度，必须对受治疗者给以大剂量的雷复尼特，这在经济上显然是不利的。

另一种解决方案是经由注射释放药物，但是雷复尼特仍然显示刺激性，因此注射其本身是不可取的。

另外，已知雷复尼特持续存在于动物血流中，与血液中的蛋白质强烈结合。这可能引起毒性，这在动物被屠宰后供人消费的情况下显

然是不可取的。

为了提高机体对雷复尼特的吸收率或其在给药可接受的组合物中的溶解度，已经进行了若干研究。

Nessel (德国专利 1 472 385) 描述了一种水性组合物，它含有雷复尼特、聚乙烯吡咯烷酮和一种腐蚀剂，例如氢氧化钠或胆酸、脱氧胆酸、硬脂酸或异硬脂酸的钠盐。按照作者的观点，组合物中聚乙烯吡咯烷酮和腐蚀剂的存在增强活性试剂的溶解度至这样一种程度，能够制备含有高达 7.5% 雷复尼特的水性组合物。

不过，聚乙烯吡咯烷酮是一种昂贵的原料，正如 Nessel 所述，聚乙烯吡咯烷酮分子的分子量在约 10,000 至约 360,000 的范围内不等。这导致聚乙烯吡咯烷酮在使用上的缺点，因为仅应使用生物学纯级的聚乙烯吡咯烷酮，不含热原和其他毒性原料，分子量为 3,000 至 50,000。

按照相似的方式，Lo 等 (美国专利 4 128 632) 描述了一种水性组合物，它含有雷复尼特与聚乙烯吡咯烷酮的配合物。该组合物的制备方法不同于 Nessel 的方法之处在于使用一种特定的溶剂，例如丙酮或环亚甲基甘油醚，它们可选地可以通过蒸发除去。按照 Lo 等的观点，优于 Nessel 的优点是该方法更加快速，成本低廉，因为它不需要在该溶剂中生成的雷复尼特/聚乙烯吡咯烷酮配合物在溶于水之前进行昂贵的喷雾干燥步骤。

不过，除了上面关于 Nessel 的组合物所提到的由于聚乙烯吡咯烷酮的使用所引起的缺点以外，Lo 等的组合物还可能含有痕量丙酮，它是一种有毒的化合物，在兽医或药物组合物中并不需要。

还应当注意，Nessel 或 Lo 等的方法都含有将组合物在高于 +40°C 的温度下加热的步骤，这在工业水平上是昂贵的和不便的步骤。

在另一份参考文献中，Burke (WO 95/16447) 描述了用于口服给药的驱肠虫组合物，含有 4.5% 雷复尼特和 3% 另一种不溶性杀线虫剂，后者属于苯并咪唑衍生物，叫芬苯达唑。该组合物是微粉化的组合物，也就是颗粒悬液的形式，并且还含有若干另外的组分，例如黄原胶、

聚乙烯吡咯烷酮和一种分散剂。作者报道，该组合物显示提高了的驱肠虫效果，没有不可取的毒副作用。效果提高与芬苯达唑的血浆浓度增加有关，这源于两种试剂的联合给药。不过，没有报道雷复尼特的吸收率提高。

从上面的例子可以得出结论，仍然需要治疗动物寄生虫病的组合物，它是基于活性物质雷复尼特的，能够容易地制备，是足够浓缩的以便制成令人满意的剂型，并且当肠胃外、局部或口服给药时，显示良好的机体吸收特征。

本发明的发明人已经惊人地发现，当将雷复尼特溶于即使在高浓度下也能够保持组合物中活性分子的胶束稳态的特定溶剂组合时，提高了它在动物寄生虫病治疗中的功效。因而，所得组合物是非水性胶束组合物。

在本发明的意义上，稳定的组合物是这样一种组合物，其中化合物以可溶形式存在，也就是说例如没有沉淀存在，组合物在贮存期间仍然保持稳定。

本发明的发明人还发现，如果必要的话，可以向组合物中加入水，得到水性胶束组合物。

本发明的发明人还发现，所述组合物在动物寄生性蠕虫或线虫感染的治疗中是特别有效的，例如牛、水牛、绵羊与山羊的肝吸虫、绵羊与山羊的吸血性线虫感染和鼻肤蝇感染的幼虫阶段。

因而，本发明的主要目的是提供新颖的驱肠虫和杀片吸虫的组合物。

本发明的另一个目的是提供贮存时稳定的这些组合物。

本发明的另一个目的是提供能够口服、局部或肠胃外（例如通过注射）给药的这些组合物。

本发明的优点之一因此是该组合物能够容易地制备，也就是简单地将各组分一起混合，无需加入昂贵或有毒的物质。

本发明的另一个优点是该组合物与上述现有技术已知的组合物相比具有良好的吸收特征。

本发明所能解决的有关已知的现有技术组合物的进一步问题对下列说明的读者来说将变得显而易见。

发明概述

本发明提供上述问题的解决方案。

上述目的是由一种治疗动物寄生虫病的胶束组合物实现的，所述组合物包含雷复尼特、一种非离子型表面活性剂、和 N-甲基吡咯烷酮或 2-吡咯烷酮或 N-甲基吡咯烷酮与 2-吡咯烷酮的组合或二甲基亚砷与 N-甲基吡咯烷酮和/或 2-吡咯烷酮的组合。因此该组合物包含作为必要活性成分的雷复尼特和充当稳定与吸收促进剂的溶剂组合，该组合选自特定的非离子表面活性剂，例如 Tween® 80 与 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、2-吡咯烷酮、二甲基亚砷 (DMSO) 或其特定组合组成的组。

上述目的也是由该胶束组合物在疾病治疗中的用途来实现的，最优选的疾病起因于绵羊、山羊、水牛或牛等动物的寄生性蠕虫或线虫感染。

这里定义了本发明的优选实施方式，包括优选浓度的使用、组合物中可选成分的加入，例如环亚甲基甘油醚、水、赋形剂、防腐剂、维生素、其他稳定剂、载体、抗氧化剂、光稳定剂、着色剂、其他吸收促进物质，或组合物在特定动物疾病治疗中的用途。

这里还定义了驱肠虫的抗生素与前面所定义的包含雷复尼特的胶束组合物组合，该抗生素选自阿凡曼菌素或其衍生物组成的组，例如阿凡曼菌素和异阿凡曼菌素，和该组合在特定动物疾病治疗中的用途。

除非另有指定，用在组合物中的成分百分比被定义为每体积的重量。下文提到的优选浓度或浓度范围是更适合实现本发明目的的浓度。

优选实施方式的说明

根据本发明的胶束组合物包含作为必要活性成分的雷复尼特和充当稳定与吸收促进剂的溶剂组合。

组合物中雷复尼特的量优选地在 2.5 与 25%重量/体积之间。最优选地，组合物含有 12.5%重量/体积的雷复尼特。

充当稳定与吸收促进剂的溶剂组合总是包含非离子表面活性剂，例如 Tween® 80 (聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯的商品名) 或

Cremophor® (聚氧乙基化蓖麻油的商品名), 它是形成胶束所必需的, 和至少一种其他溶剂, 选自 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、2-吡咯烷酮和二甲基亚砷 (DMSO)。

优选地, 溶剂组合是 Tween® 80 与 NMP 或 Tween® 80 与 2-吡咯烷酮或 Tween® 80 与 NMP 和 2-吡咯烷酮或 Tween® 80 与 DMSO 和 NMP 和/或 2-吡咯烷酮的组合。这些组合可以另外含有环亚甲基甘油醚, 它充当填充剂或助溶剂。

应当注意, 若 DMSO 和/或环亚甲基甘油醚是加入到含有雷复尼特和 Tween® 80 的组合物中的唯一溶剂, 则当将组合物保持在低温下时将生成沉淀。因此, 推荐总是联合使用 DMSO 和/或环亚甲基甘油醚与 NMP 或 2-吡咯烷酮。

组合物中 Tween® 80 的量优选地在 5% 与 50% 重量/体积之间。

组合物还可以可选地包含其他试剂, 例如赋形剂、防腐剂、维生素、其他稳定剂、载体、抗氧化剂、光稳定剂、着色剂、其他吸收促进物质、增稠剂或任何其他常用于兽医或医药组合物的试剂或添加剂, 例如可用于组合物的稳定化或改进制剂的特定给药方式, 而不改变驱肠虫或杀片形虫活性。

在必要时, 可以将组合物用水稀释, 目的是得到水性胶束组合物。然后应当在组合物中加入乙酸, 以提高组合物中各组分的稳定性和溶解度。

组合物还可以另外包含驱肠虫的抗生素, 选自由阿凡曼菌素或其衍生物组成的组, 例如阿凡曼菌素或异阿凡曼菌素。

阿凡曼菌素是从放线菌菌株培养肉汤分离的具有驱肠虫活性的化合物。在化学上, 阿凡曼菌素是 16 元五环内酯的齐墩果糖二糖衍生物。阿凡曼菌素配合物是一类四种密切相关的主要组分 A1a、A2a、B1a 与 B2a 和四种次要组分 A1b、A2b、B1b 与 B2b, 后者在主要组分的低级同系物。异阿凡曼菌素是 B1 组分的氢化产物 (22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1), 在兽医领域中可用作重要的驱肠虫剂, 在人类中可用于控制盘尾丝虫病。

当在根据本发明的组合物中结合阿凡曼菌素或异阿凡曼菌素与雷复尼特时，该组合物尤其适合治疗影响牛、水牛、绵羊和山羊的由内部与外部寄生虫导致的疾病。所针对的内部寄生虫的实例是成年与不成熟圆蠕虫、幼年（6至10周龄）与成年肝吸虫、和侵入组织的飞蛆，例如牛肤蝇与绵羊鼻孔蝇的幼虫。所针对的外部寄生虫的实例是导致兽疥癣的寄生虫、蜱和虱。

组合物中阿凡曼菌素或异阿凡曼菌素的量优选地在0%与15%重量/体积之间。

优选的组合是雷复尼特与异阿凡曼菌素的组合。组合物中雷复尼特与异阿凡曼菌素之间的最佳比例、或者换句话说提供最佳效果的比例能够经由常规实验容易确定。在一种实施方式中，组合物优选地包含12%雷复尼特和0.8%异阿凡曼菌素。

一般地，组合物打算口服、局部或通过注射给药，并且将被制成适合的剂型。不过，应当注意，组合物的给药剂型取决于所要治疗的特定感染，并且可以调整，目的例如是更接近感染部位地释放药物。因而，在局部感染的情况下，可以制备局部用药制剂，并且可以采用局部用药。

组合物对动物疾病的治疗来说是有效的，特别是治疗动物寄生性蠕虫或线虫感染。

寄生性蠕虫或线虫例如包括下列类型的蠕虫或线虫：肝片吸虫、大片吸虫、*Haemonchus placei*、*Bunostomum phlebotomum* 和辐射结节线虫。

在联合阿凡曼菌素或异阿凡曼菌素的情况下，已如上述，组合物对影响牛、水牛、绵羊和山羊的由内部与外部寄生虫导致的疾病的治疗来说是特别有效的。

给药的剂量学和方式取决于受治疗者和感染的阶段与严重性。

例如，对被肝吸虫感染的牛的全身治疗来说，将组合物通过皮下注射给药，按3mg/kg体重的单一剂量给以雷复尼特。

在组合物包含12%雷复尼特与0.8%异阿凡曼菌素的组合的情况下，

例如还可以将组合物通过皮下注射给药，以便按 3mg/kg 体重的剂量给以雷复尼特，然后按 0.2mg/kg 体重的剂量给以异阿凡曼菌素。

下面将参照下列实施例更加详细地描述本发明。

实施例

各成分的量以重量/体积的%给出。加入去离子水调整体积。缩写 q. s. p. 表示“补足”。

实施例 1

组合物包含:

雷复尼特	2.5%
NMP	4%
Tween® 80	10%
2-吡咯烷酮	q. s. p. 100ml

实施例 2

组合物包含:

雷复尼特	2.5%
Tween® 80	8%
NMP	q. s. p. 100ml

实施例 3

组合物包含:

雷复尼特	2.5%
2-吡咯烷酮	30%
Tween® 80	10%
DMSO	20%
NMP	q. s. p. 100ml

实施例 4

组合物包含:

雷复尼特	2.5%
2-吡咯烷酮	20%
Tween® 80	8%

	NMP	20%
	环亚甲基甘油醚	q. s. p. 100ml
实施例 5		
组合物包含:		
	雷复尼特	12.5%
	NMP	28%
	Tween® 80	20%
	环亚甲基甘油醚	q. s. p. 100ml
实施例 6		
组合物包含:		
	雷复尼特	15%
	Tween® 80	40%
	NMP	q. s. p. 100ml
实施例 7		
组合物包含:		
	雷复尼特	6.25%
	环亚甲基甘油醚	40%
	Tween® 80	20%
	NMP	q. s. p. 100ml
实施例 8		
组合物包含:		
	雷复尼特	12.5%
	2-吡咯烷酮	40%
	Tween® 80	10%
	环亚甲基甘油醚	q. s. p. 100ml
实施例 9		
组合物包含:		
	雷复尼特	2.5%
	乙酸	10%

Tween® 80	10%
NMP	60%
水	q. s. p. 100ml

实施例 10

组合物包含:

雷复尼特	12%
异阿凡曼菌素	0.8%
Tween® 80	40%
NMP	q. s. p. 100ml

将各成分在室温下混合，得到澄清的溶液，可以用于注射，可与水按任意比例混溶。

所有上述例证的组合物在室温(+25°C+/-2°C)下贮存至少两年后都是稳定的。

下列实施例阐述本发明组合物的功效和它们的工业实用性。

根据本发明的组合物在牛肝吸虫感染治疗中的功效评价

本研究的目的是评价根据本发明的组合物（实施例 5 组合物）对牛肝吸虫感染的治疗效果，并将这种治疗功效与 2.5%水性雷复尼特悬液的治疗功效进行比较。

因而进行下列实验。

实验采用一组用实验手段感染或自然感染一种或多种肝片吸虫或大片吸虫类型的肝吸虫或 *Haemonchus placei*、*Bunostomum phlebotomum* 或辐射结节线虫的胃肠寄生虫的小牛，各自是不成熟或成年类型。

在开始试验之前，通过鉴别粪便中的寄生虫卵确认所有动物都肯定被感染。

然后将动物分成四组，如下处理。对三组单一皮下注射根据本发明实施例 5 的组合物，雷复尼特的剂量分别为 1、2 或 3mg/kg 体重。将最后一组用单一剂量的雷复尼特悬液处理，剂量为 7.5mg/kg 体重。

处理后八天，杀死动物。在动物被肝片吸虫或大片吸虫感染的情

况下，从肝、胆囊和胆管收集吸虫，计数。在其他感染的情况下，检查全部胃肠内容物，计数寄生虫的数量。

在每种情况下，将试验结果与不接受任何处理的感染动物所得结果进行比较。

结果总结在下表 I 中，其中治疗效果以寄生虫数的减少百分率表示。

表 I

寄生虫数的减少%				
处理类型	实施例 5 组合物	实施例 5 组合物	实施例 5 组合物	2.5%雷复 尼特悬液
剂量(mg/kg 体重)	1	2	3	7.5
寄生虫成虫型				
肝片吸虫	83	98	>99	93
大片吸虫	>99	>99	>99	95
H. Placei	89	93	>99	97
B. phlebotomum	97	99	>99	91
辐射结节线虫	52	88	>99	89
寄生虫不成熟型				
肝片吸虫	45	88	89	82
大片吸虫	37	74	87	79
H. Placei	35	92	99	92
B. phlebotomum	41	90	95	87
辐射结节线虫	47	80	88	77

从表 I 明显看出，用根据本发明实施例 5 的组合物治疗比用根据现有技术的雷复尼特悬液治疗更加有效地减少与感染有关的寄生虫的数量，即使对动物给以较低剂量的雷复尼特也是如此。

根据本发明的组合物在水牛肝吸虫感染治疗中的功效评价

本研究的目的是评价根据本发明的组合物（实施例 5 组合物）对水牛肝吸虫感染的治疗效果，并将这种治疗功效与 2.5%水性雷复尼特

悬液的治疗功效进行比较。

因而进行下列实验。

实验采用一组 15 只自然感染有大片吸虫的水牛。

在开始试验之前，通过鉴别粪便中的寄生虫卵确认所有动物都肯定被感染。

然后将动物分成三组，每组五只，如下处理。第一组是未处理的，充当对照。对第二组单一皮下注射根据本发明实施例 5 的组合物，雷复尼特的剂量为 3mg/kg 体重。将第三组用单一剂量的雷复尼特悬液处理，剂量为 7.5mg/kg 体重。

处理后十天、十八天和五十天，计数粪便中的寄生虫数。

结果总结在下表 II 中。

表 II

每克粪便的卵数				
动物组	处理前	处理后 10 天	处理后 18 天	处理后 50 天
对照				
1	56	47	44	49
2	28	30	30	31
3	42	42	40	41
4	80	60	58	68
5	52	62	42	57
实施例 5 组合物 (3mg/kg 体重)				
6	64	-	-	-
7	80	-	-	-
8	32	-	-	-
9	42	-	-	-
10	70	-	-	-
雷复尼特悬液 (7.5mg/kg 体重)				
11	55	7	6	2
12	78	6	4	-
13	44	1	4	3
14	38	3	7	-
15	69	5	1	2

从表 II 明显看出, 用根据本发明实施例 5 的组合物治疗比用根据现有技术的雷复尼特悬液治疗更加有效地减少与感染有关的寄生虫的数量, 即使对动物给以较低剂量的雷复尼特也是如此。

根据本发明的组合物在绵羊肝吸虫感染治疗中的功效评价

本研究的目的是评价根据本发明的组合物(实施例 5 组合物)对绵羊肝吸虫感染的治疗效果, 并将这种治疗功效与 2.5%水性雷复尼特悬液的治疗功效进行比较。

因而进行下列实验。

通过接种 250 只活后囊蚴/动物使一组绵羊感染有肝片吸虫。

在开始试验之前, 通过鉴别粪便中的寄生虫卵确认所有动物都肯定被感染。

然后将动物分成四组, 如下处理。对三组单一皮下注射根据本发明实施例 5 的组合物, 雷复尼特的剂量分别为 1、2 或 3mg/kg 体重。将最后一组用单一剂量的雷复尼特悬液处理, 剂量为 7.5mg/kg 体重。

处理后七天, 杀死动物。从肝、胆囊和胆管收集吸虫, 计数。

在每种情况下, 将试验结果与不接受任何处理的感染动物所得结果进行比较。

结果总结在下表 III 中, 其中治疗效果以寄生虫数的减少百分率表示。

表 III

平均吸虫数和功效		
剂量	平均吸虫数	功效%
对照		
	134.0+/-3.4	-
实施例 5 组合物		
1mg/kg 体重	18.2+/-1.3	86.4
2mg/kg 体重	7.1+/-0.8	94.7
3mg/kg 体重	1.2+/-0.11	99.1
雷复尼特悬液		
7.5mg/kg 体重	4.7+/-0.21	96.5

从表 III 明显看出, 用根据本发明实施例 5 的组合物治疗比用根

据现有技术的雷复尼特悬液治疗更加有效地减少与感染有关的寄生虫的数量，即使对动物给以较低剂量的雷复尼特也是如此。

根据本发明的组合物因此能够用于治疗被肝吸虫或胃肠寄生虫感染的动物。

尽管已经参照若干特定的成分组成与浓度的实施例和实施方式描述了本发明，不过这不被认为是对发明的限制，而仅是其说明。

特别是可以使用其他化合物，例如本文所述活性化合物的化学衍生物，只要这种修饰不会引起化合物活性的实质性丧失即可。