

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

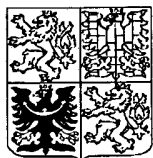
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1801-90

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 04. 90**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.04.89**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **89/08071**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 10. 99**
(Věstník č. 10/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/71
A 61 K 9/08
A 61 K 47/14
A 61 K 47/44

(71) Přihlášovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Wicks Stephen Richard dr., Herne Bay, GB;
Davison Edward, Margate, GB;

(74) Zástupce:

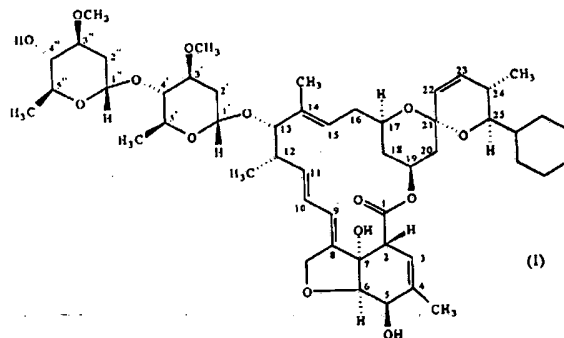
Zelený Pavel JUDr., Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Roztok pro léčení parazitických infekcí
u zvířat**

(57) Anotace:

Roztok pro léčení parazitických infekcí u zvířat, který obsahuje 25-cyklohexyl-avermectin B1 vzorce /I/ v rozpouštědle tvořeném 50 až 95 % objemovými sezamovým oleje, přičemž zbytek tvoří ethyloleát. Tento roztok obsahuje výhodně 1 až 30 mg /ml tohoto 25-cyklohexyl-avermectinu B1. Roztok je zejména vhodný pro subkutánní nebo intramuskulární injekce pro zvířata.



CZ 1801-90 A3

25.05.99

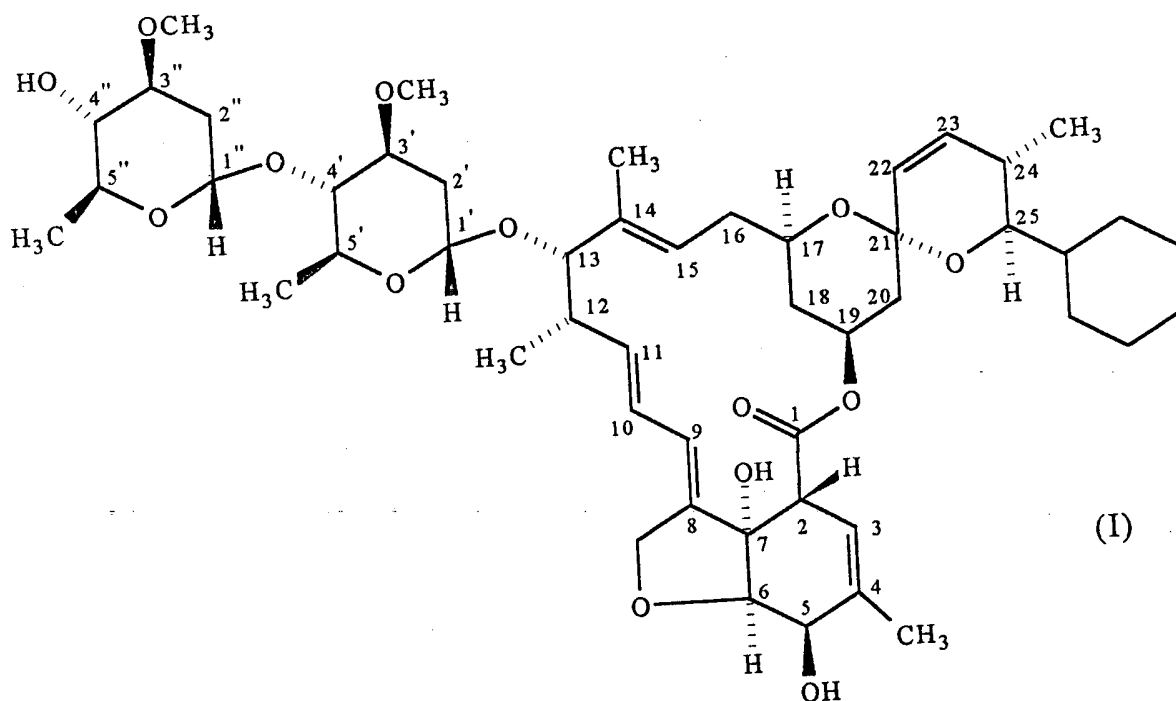
Roztok pro léčení parazitických infekcí u zvířat

Oblast vynálezu

Vynález se týká roztoku pro léčení parazitických infekcí u zvířat, obsahujícího sloučeninu označovanou jako 25-cyklohexyl-avermectin B1 (dále uvedeného vzorce I), pro parenterální podávání.

Dosavadní stav techniky

Výše uvedená sloučenina, 25-cyklohexyl-avermectin B1 má následující vzorec I:



25.05.99

Tato sloučenina patří do skupiny avermectinů, popsaných v evropské patentové přihlášce č. 0214731, které vykazují vynikající antiparazitní vlastnosti. Tyto sloučeniny jsou zvláště účinné jako anthelmintika, ektoparasitocidy, insekticidy a akaricidy.

Antiparazitní činidla se nejlépe podávají zvířatům ve formě parenterálních, subkutánních nebo intramuskulárních přípravků. Vhodnou kapalinou pro injekce je obecně voda. V daném případě však jsou avermectiny ve vodě málo rozpustné a jednoduché vodné roztoky jsou příliš zředěné. Rozpustnost některých avermectinů ve vodě se dá zvýšit přidáním povrchově aktivních činidel a vhodných organických rozpouštědel, čímž se vytvoří micelární roztok, což je například uváděno v patentu Spojených států amerických č. 4 389 397. Avšak ani tyto přípravky nezaručují dostatečné dávky aktivní látky k dokonalému odstranění vnitřních i vnějších zvířecích parazitů.

V evropské patentové přihlášce č. 0146414 se popisují smíšené roztoky avermectinů v podobě směsí glycerolfomaldehydu a propylenglykolu nebo propylenglykolu s obsahem malého množství vody. Tyto směsi jsou vhodné pro parenterální použití. Avšak u propylenglykolu je známo, že po subkutánních nebo intramuskulárních injekcích vyvolává podráždění. Kromě toho mohou malá množství vody v těchto přípravcích způsobit hydrolytickou degradaci avermectinu.

Na druhé straně přípravky, obsahující organická, s vodou mísitelná rozpouštědla, mají sklon k vytváření nežádoucích místních sraženin avermectinu v místě vpichu. Tyto sraženiny mohou vyvolat podráždění a otoky v místě vpichu a nedostatečný a nevyrovnaný antiparazitní účinek.

Obchodně dostupný antiparazitní preparát "Ivomec v injekcích pro dobytek", což je přípravek s obsahem směsných rozpouštědel a avermectinu, známý pod označením ivermectin, je vhodný pouze pro subkutánní aplikaci a v místě vpichu může vyvolat podráždění a otok.

Alternativní postup při přípravě injektovatelného roztoku avermectinu spočívá v rozpuštění avermectinu ve farmaceuticky přijatelném oleji. Použití arašídového oleje a oleje z bavlníkových semen a dále ethyloléátu jako rozpouštědel pro některé avermectiny je popsáno v patentu Velké Británie č. 2166436. Avšak arašídový olej ani olej ze semen bavlníku neposkytuje roztok sloučeniny výše uvedeného vzorce (I) o koncentraci alespoň 1 % hmotnostní, jak je obecně požadováno pro veterinární produkt. Veterinární přípravky jsou na farmách obvykle používány a skladovány při nízkých teplotách, například kolem 4 °C a i když je avermectin dostatečně rozpustný při normálních teplotách, při nízkých teplotách má sklon k vytváření sraženin ve formě přesyceného roztoku a je tudíž nepoužitelný. Čistý ethyloléát a směsi olejů, obsahujících velký podíl ethyloléátu, působí korozivně na některé plastické nebo gumové části obecně používaných veterinárních injekčních stříkaček do takové míry, že je jejich použití nepřijatelné.

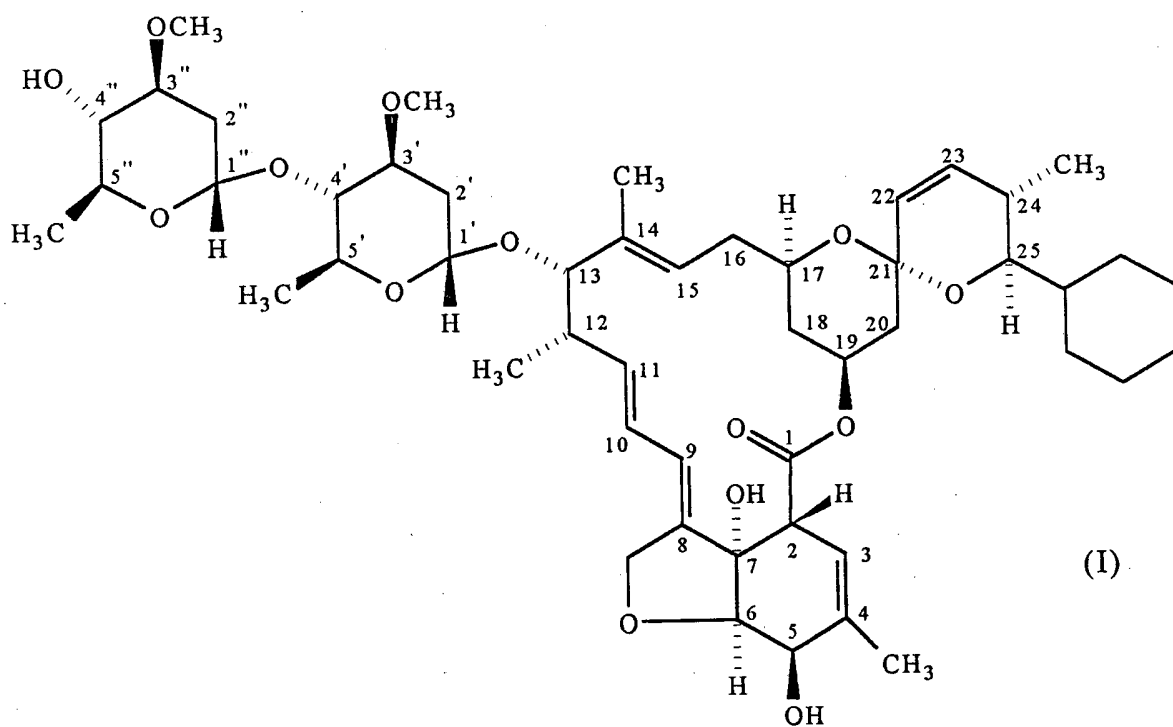
V evropské^{ce} patentové přihlášce č. 0285561 se popisuje čistý sezamový olej jako možné rozpouštědlo pro různé skupiny sloučenin, označovaných jako milbemyciny. Při srovnávacích studiích viskozity a použitelnosti do injekčních přípravků bylo shledáno, že čistý sezamový olej má příliš vysokou viskozitu pro použití jako rozpouštědlo pro injekční přípravky pro běžně používané veterinární

25.05.99

injekční stříkačky. Z tohoto důvodu nemůže být čistý sezamový olej použit jako injekovatelné rozpouštědlo pro praktické polní podmínky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je roztok pro léčení parazitických infekcí u zvířat, který obsahuje 25-cyklohexyl-avermectin B1 vzorce I :



v rozpouštědle tvořeném 50 až 95 % objemovými sezamového oleje, přičemž zbytek tvoří ethyloléat.

Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu je

25.05.99

toto rozpouštědlo tvořeno 75 % až 90 % objemovými sezamového oleje, přičemž zbytek tvoří ethyloléat.

Roztok podle vynálezu výhodně obsahuje 1 až 30 mg/ml 25-cyklohexyl-avermectinu B1, přičemž podle ještě výhodnějšího provedení tento roztok obsahuje 10 mg/ml 25-cyklohexyl-avermectinu B1.

Tento roztok podle vynálezu je ve výhodném provedení ve formě pro subkutánní nebo intramuskulární injekce pro zvířata.

Předkládaný vynález poskytuje parenterální přípravek sloučeniny vzorce (I), účinný proti vnitřním i vnějším parazitům, který je tolerovaný zvířaty při subkutánním i intramuskulárním podávání a který je kompatibilní s běžným injekčním vybavením.

Přípravky podle vynálezu jsou monofázové roztoky, vhodné pro léčení chorob, způsobených endoparazity, jako je například helminthiasa, která je nejčastěji způsobena skupinou parazitních červů, označovaných jako nematody, a které způsobují značné ekonomické ztráty u prasat, ovcí, koní a hovězího dobytka a dále u domácích zvířat a drůbeže. Sloučeniny jsou účinné rovněž proti dalším nematodům, které napadají různé druhy zvířat, jako je například *Dirofilaria* u psů a proti různým dalším parazitům, které mohou napadat člověka, včetně gastrointestinálních parazitů, jako jsou *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris*, *Enterobius* a parazitům, které se nacházejí v krvi a dalších tkáních a orgánech, jako jsou například filiární červi a extraintestinální stádia *Strongyloides* a *Trichinella*.

Přípravky podle vynálezu jsou dále vhodné pro léčení ektoparazitních infekcí, včetně anthropolodních ektoparazitů zvířat a ptáků, jako jsou klíšťata, roztoči, vši, blechy, štípavý hmyz a migrující okřídlené larvy, které napadají dobytek a koně.

Překvapivě bylo zjištěno, že přípravky podle vynálezu vykazují lepší vlastnosti ve srovnání se známými přípravky zejména v tom, že způsobují pouze malé nebo žádné podráždění v místě vpichu při aplikaci v podobě subkutánních nebo intramuskulárních injekcí u zvířat, jsou vhodné pro použití v běžně používaných standartních stříkačkách a poskytují vyrovnanější antiparazitní účinek.

Další výhoda této formy přípravků vynálezu spočívá v tom, že nosič těchto přípravků obsahuje estery nenasycených kyselin, které zabraňují oxidaci avermectinu vzdušným kyslíkem během dlouhého skladování.

Roztoky podle vynálezu mohou být připraveny jednoduchým rozpuštěním sloučeniny výše uvedeného vzorce (I) ve směsi sezamového oleje a ethyloléatu obvyklou sterilizací a zabalením.

Příklady provedení vynálezu

Roztoky pro léčení parazitických infekcí podle vynálezu, jejich vlastností, účinků a metody dávkování budou v dalším blíže objasněny s pomocí konkrétních příkladů, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Roztoky 25-cyklohexyl-avermectinu B1 v olejových přípravcích byly připraveny a testovány následujícími způsoby:

P ř í k l a d 1

Pro přípravu injektovatelného roztoku, obsahujícího 10 miligramů sloučeniny (I) v 1 mililitru nominální směsi 90/10 sezamového oleje a ethyloleátu byly použity tyto složky:

Sloučenina I	10 miligramů
ethyloleát	0,1 mililitru
sezamový olej	do 1,0 mililitru

Ethyloleát a sezamový olej byly smíchány a tato směs byla zahřáta na teplotu 80 °C při proplachování dusíkem. Následně byla k těmto horkým olejům přidána sloučenina vzorce I do úplného rozpuštění a výsledný roztok se rychle ochladil a objem podle potřeby doplněn sezamovým olejem na objem 1 mililitru. Tento finální roztok byl sterilizován membránovou filtrací a antisepticky zabalen.

P ř í k l a d 2

Při použití postupu podle příkladu 1 byly pro přípravu injektovatelného roztoku, obsahujícího 10 miligramů sloučeniny vzorce I v 1 mililitru nominální směsi 50/50 sezamového oleje a ethyloleátu použity tyto složky:

Sloučenina I	10 miligramů
ethyloleát	0,5 mililitru
sezamový olej	do 1,0 mililitru

25.05.99

P ř í k l a d 3

Při použití postupu podle příkladu 1 byly pro přípravu injektovatelného roztoku, obsahujícího 10 miligramů sloučeniny vzorce I v 1 mililitru nominální směsi 75/25 sezamového oleje a ethyloleátu, použity tyto složky:

Sloučenina I	10 ml
ethyloleát	0,25 ml
sezamový olej	do 1,0 ml.

P ř í k l a d 4

Účinnost sloučeniny vzorce I proti ektoparazitům byla stanovena modifikovaným postupem, popsáním publikací:
L.G. Cramerem a kol., Vet. Record, 122, 611-612.

Sloučenina I byla podána dvěma skupinám krav subkutánní injekcí v dávce 200 $\mu\text{g/kg}$ na den. Skupina A dostala sloučeninu I v přípravku na bázi vodného micelárního roztoku podle patentu Spojených států amerických č. 4 389 397, obsahujícího 2,5 miligramu sloučeniny I, 120 miligramů Tween 80 (zapsaná ochranná známka), 200 miligramů glycerolfomaldehydu, asi 10 miligramů benzylalkoholu a zbytek přípravku do 1 miligramů tvořila voda. Skupině B byla podána sloučenina I v přípravku podle příkladu 1. Ošetřené skupiny, společně s kontrolní skupinou pro každý test, byly naočkovány larvami *Boophilus microplus* ve dnech 0, 2 a 4 a klíště bylo ponecháno ve vývoji do dospělců. Nacucané samice klíšťat byly odebírány mezi 21. a 32. dnem a průměrné zaznamenané denní hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce 1.

25.03.99

T A B U L K A 1
Průměrný denní počet samic B. microplus klíšťat

Den	Přípravky na bázi micelárních roztoků	Neošetřené kontrolní	Přípravky podle příkladu 1	Neošetřené kontrolní
21	0	287	0	0
22	0	651	0	324
23	0	879	0	996
24	0	753	0	1507
25	16	554	0	663
26	76	267	0	852
27	85	48	0	329
28	36	10	8	35
29	28	5	15	19
30	16	0	3	1
31	0	0	3	1
32	0	0	1	0
Celkem	257	3454	30	4727

25.05.99

Ošetření přípravkem podle příkladu 1 zpomalil vývoj dospělých samic klíštěte a měl za následek menší počet zjištěných klíšťat.

P ř í k l a d 5

Tolerance vůči avermectinovým přípravkům byla stanovena po injekci do semimembránového svalu hovězího dobytka. Zvířata byla šetrně obětována 7 a 14 dnů po aplikaci injekce a místa vpichu s okolní tkání vyjmuta. Tkáně byly zkoumány patologickými postupy a poškození tkáně v místě vpichu vyhodnoceny podle následujícího systému:

0 = normální, bez viditelného poškození

1 = lehká jizva

2 = těžká jizva

3 = nekrotické zbytky $< 1,0 \text{ cm}^3$

4 = nekrotické zbytky $> 1,0 < 2,5 \text{ cm}^3$

5 = nekrotické zbytky $> 2,5 \text{ cm}^3$

Hodnoty 0,1 a 2 jsou přijatelné. Hodnoty vyšší než 2 představují nekrotické zbytky. Sloučenina I v přípravcích podle příkladu 1 a 2 byla podána hovězímu dobytku intramuskulární injekcí v dávce $200 \mu\text{g/kg}$. Reakce místa vpichu byla porovnána s reakcí na přípravky na bázi směsných roztoků antiparazitních činidel, ivermectin (ochranná známka; Ivomec pro dobytek), které byly podány ve stejné dávce a stejným způsobem.

T A B U L K A 2
Porovnání reakce místa vpichu po intramuskulární injekci

Ošetření	Den	Počet zvířat	Průměrné hodnoty
Přípravek	7	5	0,4
podle příkladu 1	14	10	0,0
Přípravek	7	5	0,4
podle příkladu 2	14	10	0,0
Ivomec	7	4	3,75
	14	8	2,75

Sloučenina I v přípravcích podle příkladu 1 a 2 byla lépe tolerována a měla za následek pouze malá poškození tkáně 7 dnů po injekci, které se zcela vyhojily 14 dnů po injekci. Naproti tomu byl Ivomec, podaný ve formě intramuskulární injekce slabě tolerován a nekrotická tkáň byla viditelná ještě 14 dnů po injekci.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Roztok pro léčení parazitických infekcí u zvířat, vyznačující se tím, že tento roztok obsahuje 25-cyklohexyl-avermectin B1 v rozpouštědle tvořeném 50 až 95 % objemovými sezamového oleje, přičemž zbytek tvoří ethyloléát.

2. Roztok podle nároku 1, vyznačující se tím, že rozpouštědlo je tvořeno 75 % až 90 % objemovými sezamového oleje, přičemž zbytek tvoří ethyloléát.

3. Roztok podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že obsahuje 1 až 30 mg/ml 25-cyklohexyl-avermectinu B1.

4. Roztok podle nároku 3, vyznačující se tím, že obsahuje 10 mg/ml 25-cyklohexyl-avermectinu B1.

5. Roztok podle některého z předchozích nároků 1-4, vyznačující se tím, že je ve formě pro subkutánní nebo intramuskulární injekce pro zvířata.

Zastupuje :

Dr. ~~Pavel~~ Zelený