



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 10 377 T2 2007.10.31

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 478 372 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 10 377.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB03/00645

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 702 765.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/072113

(86) PCT-Anmeldetag: 12.02.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 04.09.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.11.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.12.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 31.10.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0204712 28.02.2002 GB

(73) Patentinhaber:

Norbrook Laboratories Ltd., Newry, Down, GB

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

BLAKELY, William, County Down, Northern Ireland  
BT35 8JZ, GB; CROMIE, Lillian, County Down,  
Northern Ireland BT34 2PN, GB; DUFFY, Sean,  
County Down, Northern Ireland BT34 9PG, GB

(54) Bezeichnung: LANG WIRKSAME, PARASITEN-ABTÖTENDE ZUBEREITUNG ENTHALTEND EINE SALICYLANYLID VERBINDUNG, EINE POLYMERE VERBINDUNG UND MINDESTENS EINE WEITERE PARASITEN-ABTÖTENDE VERBINDUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft parasitizidale Zusammensetzungen, insbesondere Kombinationspräparate für die tierärztliche Anwendung, basierend z.B. auf einem Avermectin oder Milbemycin in Verbindung mit einem anderen parasitizidalen Agens. Solche Kombinationspräparate zeigen ihre Wirksamkeit über ein breiteres Parasitenpektrum als es bei der Anwendung eines einzelnen parasitizidalen Agens beobachtet wird.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Warmblütige Tiere werden von Parasiten befallen und der Mensch sucht seit langem nach Möglichkeiten, solche Parasiten zu bekämpfen, durch die domestizierte Haustiere, landwirtschaftlicher Lebendbestand und exotische Tiere erkranken, um das Leiden zu vermindern und die Geschäftsgewinne zu sichern. Die Art des Befalls durch die Parasiten sowie die Identifizierung eines sensiblen Stadiums im Lebenszyklus des Parasiten haben großen Einfluss auf die Wahl des bekämpfenden Agens. So sind perkutane Behandlungen unter Verwendung topisch aufzutragender Präparate, wie z.B. Lotionen, Farben, Cremes, Gele, Puder, „pour-ons“ (Aufschütteln) und Dips, im Allgemeinen für Ektoparasiten geeignet, jedoch bedarf es bei der Bekämpfung von Endoparasiten einer sorgfältigen Auswahl der Behandlungsmethode und der Zuführungsart. Orale Verabreichungen, Pasten, Boluses, Tabletten und Granulat zur Einmischung in Futtermischungen sind bekannte Methoden, die für den Einsatz in der Viehzucht geeignet sind; andere Methoden hingegen, die überwiegend von qualifizierten Fachleuten angewandt werden, sollen die Verabreichung über den Gastrointestinal-Trakt vermeiden. Solche anderen Methoden beinhalten die Verwendung von Aerosolen und parenteralen Wirkstoffzusammensetzungen, welche selektiv als Lösungs- oder Suspensions- oder mikronisierte Puderformulierungen, die für die subkutane, intrakutane oder intramuskuläre Injektion entsprechend der beabsichtigten Zuführungsart vorgesehen sind, bereitgestellt werden. Diese letztgenannten Methoden bedürfen besonderer Aufmerksamkeit bei der Formulierung, um Irritationen an der Einstichstelle oder mögliche, nachteilige, allergische oder pyroge Reaktionen zu vermeiden.

**[0003]** Injizierbare Formulierungen werden typischerweise mit wässrigen oder nichtwässrigen („flüssigen“) Trägern hergestellt. Letztere Gruppe kann physiologisch verträgliche Alkohole, Glykole, Ester, eine begrenzte Auswahl an organischen, aromatischen Lösungsmitteln und pflanzliche Öle und Extrakte oder modifizierte Formen davon umfassen. Bei der Auswahl der Trägerstoffe muss der Fachmann eine Reihe an Fragestellungen beachten, u.a. die Löslichkeit des beabsichtigten aktiven Bestandteils (der beabsichtigten aktiven Bestandteile), die Affinität des Wirkstoffes zu bestimmten Trägerstoffen, ob essenzielle Hilfssysteme beeinflusst werden, pH, Langzeitstabilität, Viskosität und natürlich das Risiko einer toxischen Wirkung auf das zu behandelnde Tier. Daher ist die Herstellung eines Parasitizides eine komplexe Aufgabe.

**[0004]** Traditionelle Parasitizide beinhalten chemische Wirkstoffe, wie z.B. die Benzimidazole und Carbamate und Pflanzenextrakte wie z.B. Pyrethroide, welche auf die Verwendung zur Bekämpfung von Ektoparasiten, wie z.B. Zecken und Milben abzielen.

**[0005]** Die Avermectine sind sehr wirksame antiparasitische Agenzien, die nützlich gegen ein breites Spektrum von Endoparasiten und Ektoparasiten in Säugetieren sind und auch Anwendung in der Landwirtschaft bei der Bekämpfung von verschiedenen Parasiten finden, die in und an Anbaupflanzen und im und am Boden vorzufinden sind. Die Avermectin-Grundverbindungen werden aus der Fermentationslösung des Bodenmikroorganismus *Streptomyces avermitilis* isoliert, wobei diese Komponenten in dem US-Patent US 4 310 519 beschrieben werden. Darüber hinaus sind Derivate dieser Avermectin-Grundverbindung durch eine Vielzahl chemischer Mittel hergestellt worden.

**[0006]** Einige Verbindungen der Avermectin-Gruppe enthalten eine 22,23-Doppelbindung, während andere an der 13. Position ein Disaccharid enthalten, das aus einer  $\alpha$ -L-Oleandrosyl- $\alpha$ -L-Oleandrosyl-Gruppe besteht. Eine Saccharideinheit oder beide Saccharideinheiten kann bzw. können abgespalten werden, wobei ein Monosaccharid oder ein Aglycon (wenn beide Saccharide entfernt werden), wie in US-Patent US 4 206 205 beschrieben, entsteht. Die Aglycon-Derivate besitzen eine Hydroxy-Gruppe an der 13. Position, die abgespalten werden kann, um die 13-Deoxy-Verbindung zu bilden, wie in den Patenten US 4 171 314 und US 4 173 571 beschrieben. Die Acylierung der Hydroxy-Gruppen an den Avermectin-Verbindungen und -Derivaten kann, wie in US 4 201 861 beschrieben, durchgeführt werden.

**[0007]** Die Reihe der in US 3 950 360 offenbarten Milbemycin-Verbindungen ist der Avermectin-Familie struk-

turell ähnlich, indem sie den 16-zähligen makrozyklischen Ring enthalten. Jedoch enthalten sie nicht die Disaccharid-Untereinheit und es gibt Unterschiede in den Substituentengruppen.

**[0008]** Ivermectin, offenbart in US 4 199 569, wird durch die selektive Reduktion der 22,23-Doppelbindung in den Avermectin-Verbindungen bereitgestellt. Ivermectin ist eine Mischung aus 22,23-Dihydro Avermectin B1a und B1b im Verhältnis von mindestens 80:20.

**[0009]** Ivermectin ist ein besonders bevorzugter aktiver Bestandteil in pestizidalen Zusammensetzungen und die umfangreiche Literatur über dessen Wirkungsweise zeigt seine Wirksamkeit gegenüber internen und externen Parasiten sowie seine Fähigkeit, in den Lebenszyklus bestimmter Parasiten einzugreifen. Der Merck-Index (1996) zitiert verschiedene Referenzen, u.a. J.C. Chabala et al, J. Med. Chem. 23, 1134 (1980); J.R. Egerton et al, Brit. Vet. J. 136, 88 (1980); W.C. Campbell et al, Science 221, 823–828 (1983), um nur einige zu erwähnen.

**[0010]** Die Formulierung von Ivermectin für die Zwecke, es in verschiedenen Formen, wie z.B. orale Verabreichung, „pour-on“ parenterale Formulierungen, Granulat als Futterzusatz und kehlkopfgeeignete Pasten, zu verabreichen, hat sich als hoch anspruchsvoll erwiesen und zahlreiche Patente für ihre Anwendung wurden bereits veröffentlicht. Ivermectin besitzt einen lipophilen Charakter, aber es kann in wässrigen Systemen gelöst werden, wobei mehrere Patente spezielle Lösungsmittelsysteme für die Verwendung in seiner Formulierung beschreiben. Hierzu kann z.B. auf EP 0 045 655 und EP 0 146 414 verwiesen werden.

**[0011]** Obwohl Ivermectin überraschend effektiv und seit langem kommerziell erfolgreich ist, besteht weiterhin ein eifriges Interesse, Ivermectin gegen ein breiteres Parasitenpektrum zu nutzen und die Toleranz einiger Parasiten zu überwinden, was höhere zu verabreichende Ivermectin-Mengen erfordert. In Anbetracht der Tatsache, dass ein signifikantes Verwendungsvolumen von Ivermectin in dem Schutz und der Behandlung von Tieren liegt, die für den menschlichen Konsum vorgesehen sind, vorgesehen ist, gibt es Auflagen bezüglich der Restmenge an Ivermectin im Kadaver eines solchen Tieres. Daher sind höhere Ivermectin-Dosen in einem Verabreichungssystem, selbst wenn sie technisch realisierbar sind, nicht notwendigerweise die optimale Lösung.

**[0012]** Kombinationsformulierungen sind in Anbetracht der von den Schädlingen erlangten Toleranzen oder Resistenzen nach längerer Anwendung anderer, traditionellerer parasitizidaler Agenzien ebenfalls wünschenswert. Dieses Phänomen ist sehr gut z.B. bei Wurmpräparaten dokumentiert. Es wurde beobachtet, dass synergetische oder komplementäre Effekte von kombinierten parasitizidalen Agenzien einen Weg zur Bekämpfung der bereits erwähnten Toleranzproblematik darstellen. Synergetische, anhelminthische Zusammensetzungen werden in WO 94/28887 diskutiert, das auf substituierte Mono- und Biphenole, Salicylanilide, Benzol-Sulfonamide, halogenierte Benzimidazole, Benzimidazole und Benzimidazol-Carbamate fokussiert ist.

**[0013]** WO 95/16447 beschreibt eine Suspension aus einem Salicylanilid (Rafoxanid) und einem Benzimidazol (Fenbendazol) zur oralen Verabreichung zu einem Tier, das an Helminthen-Befall leidet. WO 02/09764 beschreibt ein Kombinationsprodukt, das einen hydrophilen und einen lipophilen Wirkstoff beinhaltet, der durch den Einschluss von Mono- und Diglyceriden stabilisiert wird.

**[0014]** Die Salicylanilide tendieren dazu, gegen Pilzbefall wirksam zu sein, das chemisch modifizierte Derivat Closantel dagegen ist ein effektives Entwurmungssagens. Closantel wird in US 4 005 218 und in der Literatur, z.B. J. Guerreo et al, J. Parasitol. 68, 616 (1983); H. Van den Bossche et al, Arch. Int. Physiol. Biochim. 87, 851 (1979); H. J. Kane et al, Mol. Biochem. Parasitol. 1, 347 (1980) beschrieben.

**[0015]** Die Möglichkeit, die Verwendung von Avermectinen mit anderen parasitizidalen Agenzien zu kombinieren, ist bereits erforscht worden. So findet man, dass haut-absorbierbare „pour-on“-Formulierungen, die Triclabendazol enthalten und optional Avermectin, Tetramisol oder Levamisol, enthalten in WO 00/61068 vorgeschlagen worden sind. Eine injizierbare Formulierung, die Closantel zusammen mit einem Avermectin oder Milbemycin enthält, ist in WO 95/05812 vorgeschlagen worden. Formulierungen des „pour-on“ und des injizierbaren Typs werden in WO 01/60380 diskutiert, die die Verwendung eines Pyrrolidon-Lösungsmittels und eines überbrückenden Lösungsmittel, wie z.B. einem Xylen, umfassen. Optional kann ein weiteres Lösungsmittel enthalten sein, wie z.B. Glykol-Capryl-Säuren und Ester oder Erdnuss-Öl. Dieses spezielle Lösungsmittelsystem wird benötigt, um die Schwierigkeiten des Zusammenformulierens verschiedener parasitizidaler Agenzien, wie z.B. Closantel und Ivermectin zu addressieren.

**[0016]** Salicylanilid-Derivate, wie z.B. Closantel stellen eine sinnvolle Kontrolle über ein Parasitenpektrum

bereit und sind insbesondere gegen Leberegel nützlich. Die Avermectin-Gruppe antiparasitischer Verbindungen, von denen Ivermectin das best-known Beispiel ist, bietet komplementären Schutz gegen viele weitere Parasiten, wie z.B. Rundwürmer. Daher können Vorteile gewonnen werden, wenn eine Kombination dieser Wirkstoffe in einer Form bereitgestellt werden könnte, die dem Vieh geeignet verabreicht werden kann und die eine effektive Kontrolle der Parasiteninfektion bereitstellt.

**[0017]** Für Ivermectin und Closantel liegt die etablierte Dosierungsmenge für die Injektion des Viehs in der Größenordnung von 200 µg/kg (Ivermectin) und 2,5 mg/kg (Closantel). Die Bereitstellung eines zufriedenstellenden wässrigen Präparates ist schwierig, da der optimale pH-Bereich für jeden Wirkstoff verschieden ist. Während Closantel ein basisches Medium für die zufriedenstellende Auflösung benötigt, stellt ein saures System das pH-Optimum für Ivermectin dar.

**[0018]** Entsprechend wurden nichtwässrige oder essenziell nicht-wässrige Formulierungen untersucht. Ivermectin kann in nichtwässrigen Systemen oder solchen mit geringem Wassergehalt hergestellt werden, die für Injektionen geeignet sind. Glycerol Formal, Propylen-Glykol, Polyethylen-Glykol, Pyrrolidon und verwandte Lösungsmittel wurden in verschiedenen Formulierungen einzeln oder in Kombination eingesetzt. Die Patentveröffentlichung WO 95/05812 offenbart Closantel und Ivermectin-Lösungen für Injektionen unter Verwendung einiger der für Ivermectin als geeignet etablierten Lösungsmittel (Glycerol Formal, Polyethylen-Glykol, Propylen-Glykol, und Wasser). Jedoch wurde die Wirksamkeit der in diesem Patent beschriebenen Formulierungen in Bezug auf die biologische Verfügbarkeit der aktiven parasitizidalen Agenzien nicht offenbart.

**[0019]** Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zur Wirksamkeit solcher Formulierungen wurden nachstehend in Tabelle 1 zusammengefasst.

**[0020]** Um die Formulierungen des in Referenz WO 95/05812 beschriebenen Typs zu evaluieren, wurde die Verabreichung eines Ivermectin/Closantel-Kombinationsproduktes, wie hierin offenbart, mit einer Dosis, die 2,5 mg/kg Closantel entspricht, gemäß den etablierten Industriepraktiken durchgeführt. Es gelang jedoch nicht, einen Closantel-Pegel im Blutplasma von mehr als 20 ppm zu erreichen (Beispiel 1 und 2 in Tabelle 1, wie nachstehend dargestellt). Entsprechend der typischen Erfahrungen wurde erwartet, dass eine höhere Menge an Closantel einen positiven Effekt auf die Blutplasma-Pegel haben würde. Eine Erhöhung der Closantel-Konzentration in derartigen Formulierungen wurde leicht erzielt, indem eine höhere Dosierung von Closantel in den Kombinationsprodukten zugelassen wurde. Trotz dieser Versuche einer höheren Dosierung führte die Verabreichung von 5 mg/kg Closantel überhaupt nicht zu einer Zunahme der Blutplasma-Pegel und selbst bei der außerordentlich hohen Dosierung von 7,5 mg/kg stiegen die Blutplasma-Pegel nur auf 31 ppm (Beispiele 3 und 4 in Tabelle 1). Somit misslang es überraschenderweise, mit den aus den Anleitungen der Referenz WO 95/05812 erhältlichen vorgeschlagenen Formulierungen die erwartete Lösung zu dem Problem zu liefern, ein befriedigendes Kombinationsprodukt zu erhalten.

#### Aufgaben der Erfindung

**[0021]** Dementsprechend ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, verbesserte veterinär-pharmazeutische Präparate bereitzustellen. Insbesondere ist es eine Aufgabe der Erfindung, eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die eine Aktivität gegenüber einem breiten Spektrum von Endo- und Ektoparasiten, einschließlich Egel, aufweist. Eine weitere Aufgabe dieser Erfindung ist es, Präparate bereitzustellen, welche für eine Verabreichung per Injektion geeignet sind. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, ein veterinär-pharmazeutisches Produkt bereitzustellen, das Ivermectin und Closantel in einer wirksamen Formulierung kombiniert, die eine gesteigerte biologische Verfügbarkeit von Closantel über die im Stand der Technik beobachteten Pegel hinaus ermöglicht.

#### Überblick über die Erfindung

**[0022]** Überraschenderweise wurde herausgefunden, dass der Einschluss einer signifikanten Menge eines polymeren Restes, besonders Polyvinylpyrrolidon (PVP), eine dramatische Auswirkung auf die biologische Verfügbarkeit von Salicylaniliden, wie z.B. Closantel, in parasitizidalen Formulierungen hat. Lutrol (ein Polyoxypropylen/Polyoxyethylen Block-Copolymer, bekannt als ein polymeres Tensid) zeigte diesbezüglich ebenfalls einige Vorteile, die jedoch nicht so nachweisbar wirksam sind wie PVP.

**[0023]** Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung eine antiparasitäre Zusammensetzung bereit, enthaltend eine wirksame Menge einer antiparasitären Salicylanilidverbindung zusammen mit einer ausreichenden Menge einer Polymerart, die aus der aus Polyvinylpyrrolidon (PVP) bestehenden Gruppe ausgewählt

wird und Polyoxypropylen/Polyoxyethylen Block Copolymere in einer in dem Bereich von 1 % bis 35 % liegenden Menge, die effektiv ist, um Blutplasma-Pegel der Verbindung bereitzustellen, die über einen Behandlungszeitraum größer als 20 ppm sind und eine wirksame Menge mindestens einer anderen antiparasitären Verbindung, die aus der aus Avermectin und Milbemycin bestehenden Gruppe ausgewählt wird, in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel.

**[0024]** Bevorzugt ist die antiparasitäre Salicylanilidverbindung Closantel.

**[0025]** Die andere antiparasitäre Verbindung ist bevorzugt Ivermectin, das in einer in dem Bereich von 0,1 bis 10 % (Gewicht/Volumen) liegenden Menge vorliegt.

**[0026]** Als die Polymerart wird besonders Polyvinylpyrrolidon (PVP) bevorzugt, das in einer Menge von mindestens 11 % vorliegt.

**[0027]** Polyvinylpyrrolidon ist in Pulverform in verschiedenen Molekulargewichten ( $M_w$  etwa 10.000 bis zu 55.000 und darüber: Aldrich-Katalog 2000–2001) für eine pharmazeutische Anwendung erhältlich und wird allgemein als ein Dispersions- und Suspensionsmittel verwendet (Merck Index). So ist es aus zwei Gründen überraschend, dass es die beobachteten vorteilhaften Effekte bietet. Erstens liegt seine normale Anwendung in der Herstellung der Formulierung, was hier aber überflüssig ist, da die aktiven Bestandteile bereits ohne solch einen Zusatz in das Lösungsmittelsystem eingeführt wurden; tatsächlich bestätigen unsere Ergebnisse in dieser Hinsicht die Resultate des Anmelders des früheren Patents (Phoenix – W 01/60380), was die Herstellung einer stabilen Formulierung betrifft. Zweitens würde eine auf diesem Gebiet erfahrene Person erwarten, dass Makromoleküle, wenn sie in einem Präparat vorliegen, aufgrund einer Interaktion zwischen dem Makromolekül und dem Wirkstoffbestandteil einen nachteiligen Effekt auf die biologische Verfügbarkeit haben, was zur sogenannten „Wirkstoffbindung“ führt, die die biologische Verfügbarkeit beeinträchtigt.

**[0028]** Daher konnte bisher auf der Basis des zu dem Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit gelegenen, gegenwärtigen Standes der Technik nicht vorhergesagt werden, dass PVP einen vorteilhaften Effekt im Hinblick auf eine Inhibierung der Verringerung wirksamer Mengen an Closantel im Blut haben würde, nachdem die Dosis verabreicht wird. Daher wurde überraschenderweise entdeckt, dass PVP bei der Herstellung einer parasitizidalen Zusammensetzung wirksam ist, die Closantel, das eine Langzeitwirkung aufweist, umfasst, so dass die verwendete Menge an PVP die gewünschte, in der Formulierung zu erstellende Wirkungsdauer ermöglicht, um eine kontrollierbare, wirksame Behandlungsdauer bereitzustellen, während eine Schlachtung des behandelten Tieres für den menschlichen Verzehr, wenn erforderlich, unter Beachtung des gesetzlich vorgeschriebenen Absatzzeitraumes noch zulässig ist.

**[0029]** Ein geeignetes Lösungssystem umfasst Glycerol Formal (GF) oder eine Mischung aus Propylenglykol (PG) und GF oder eine Mischung aus Polyethylenglykol (PEG) und GF. Eine Auswahl an PEG Lösungsmitteln entsprechend dem Molekulargewicht ist kommerziell erhältlich und jedes von ihnen oder andere, die bereits verfügbar sind, können zweckdienlicherweise ausgewählt werden, vorausgesetzt, dass das PEG während der Herstellung als eine Flüssigkeit vorliegt oder als solche verfügbar gemacht wird. Typischerweise sind PEG 200 bis 1500 leicht aus kommerziellen Quellen erhältlich weshalb sie für die hier genannten Zwecke genutzt werden können, wobei PEG 200 bis PEG 600 in dieser Erfindung zweckdienlich eingesetzt werden. Ein bevorzugtes Lösungsmittelsystem besteht aus PEG 200 mit GF.

**[0030]** Somit ist es gemäß der Erfindung jetzt möglich, ein Avermectin, vorzugsweise Ivermectin und ein Salicylanilid, vorzugsweise Closantel, in einer einzelnen Injektionsformulierung zu erhalten, welche, wenn das Präparat einem Tier verabreicht wird, wirksam ist, um Closantel zur Verfügung zu stellen, so dass eine wirksame Closantel-Plasmakonzentration leicht erreicht wird.

**[0031]** Die potenziellen Bereiche der bevorzugten parasitizidalen Agenzien, die in solchen Formulierungen zweckdienlich sind, betragen:

Ivermectin – von 0,1 bis 10 % (Gewicht/Volumen), bevorzugt 1 bis 5 % (Gewicht/Volumen)

Closantel – von 1 bis 30 % (Gewicht/Volumen), bevorzugt 1 bis 15 % (Gewicht/Volumen)

**[0032]** Die Menge an Polymerarten, besonders Polyvinylpyrrolidon, die benötigt wird, um wirksam zu sein, hängt von der gewünschten Salicylanilid-Aktivität der Mischung ab, aber typischerweise werden mindestens 11 % PVP benötigt, um die höheren, wirksamen Mengen von z.B. Closantel zu gestatten, die erzielt werden sollen, wobei gute Resultate bei einem Anteil von 15 % oder mehr aufgezeigt werden. In Bezug auf das relative Verhältnis von polymerem Bestandteil zu Closantel ist gezeigt worden, dass eine gute biologische Verfügbar-

keit von Closantel erreicht wird, wenn in der Formulierung ein Verhältnis von größer als 1,44:1 eingestellt wird.

Modi zur Umsetzung der Erfindung

Formulierungsbeispiele-Lösungsmittelsysteme

A: Für die Herstellung einer 0,5 %igen (Gewicht/Volumen), parenteralen Ivermectin-Lösung war die Zusammensetzung wie folgt:

Ivermectin	0,5 % (Gewicht/Volumen)
Closantel (als Na-Salz)	12,5 % (Gewicht/Volumen)
PVP (K12)	18,0 % (Gewicht/Volumen)
Glycerol Formal	q.s. ad 100 % (Volumen/Volumen)

B: Für die Herstellung einer 0,5 %igen (Gewicht/Volumen), parenteralen Ivermectin-Lösung war die Zusammensetzung wie folgt:

Ivermectin	0,5 % (Gewicht/Volumen)
Closantel (als Na-Salz)	12,5 % (Gewicht/Volumen)
PVP (K12)	18,0 % (Gewicht/Volumen)
Propylen Glykol	40,0 % (Gewicht/Volumen)
Glycerol Formal	q.s. ad 100 % (Volumen/Volumen)

C: Für die Herstellung einer 0,5 %igen (Gewicht/Volumen), parenteralen Ivermectin-Lösung war die Zusammensetzung wie folgt:

Ivermectin	0,5 % (Gewicht/Volumen)
Closantel (als Na-Salz)	12,5 % (Gewicht/Volumen)
PVP (K12)	18,0 % (Gewicht/Volumen)
Polyethylen Glykol 200	40,0 % (Gewicht/Volumen)
Glycerol Formal	q.s. ad 100 % (Volumen/Volumen)

Allgemeines Verfahren der Formulierung:

**[0033]** Diese Formulierungen wurden nach der üblichen Industriepraxis hergestellt.

**[0034]** Demnach wird zu Beginn PVP in dem PEG 200 und dem halben Volumen an Glycerol Formal aufgelöst. Danach wird Closantel wie erforderlich, unter Rühren zugeführt. Schließlich wird Ivermectin zugegeben und aufgelöst und die Restmenge des Lösungsmittels bis zu dem gewünschten Endvolumen zugesetzt. Die Lösung wird durch Membranfiltration sterilisiert und aseptisch verpackt.

Testergebnisse

**[0035]** Ausführungsbeispiele 1 bis 7 beschreiben die aus dem Stand der Technik vorgeschlagenen Versuche im Vergleich mit den erfindungsgemäßen Formulierungen.

Testergebnis 1

2,5 mg/kg Closantel in einer Formulierung mit 0,5 % Ivermectin in Glycerol Formal.

Testergebnis 2

2,5 mg/kg Closantel in einer Formulierung mit 0,5 % Ivermectin in Glycerol Formal und Polyethylen Glykol 200.

Testergebnis 3

5 mg/kg Closantel in einer Formulierung mit 0,5 % Ivermectin in Glycerol Formal und Polyethylen Glykol 200.

## Testergebnis 4

7,5 mg/kg Closantel in einer Formulierung mit 0,5 % Ivermectin in Glycerol Formal und Polyethylen Glykol 200.

## Testergebnis 5

5 mg/kg Closantel in einer Formulierung mit 0,5 % Ivermectin in Glycerol Formal, PVP beinhaltend.

## Testergebnis 6

5 mg/kg Closantel in einer Formulierung mit 0,5 % Ivermectin in Glycerol Formal mit Propylen Glykol, PVP beinhaltend.

## Testergebnis 7

5 mg/kg Closantel in einer Formulierung mit 0,5 % Ivermectin in Glycerol Formal mit Polyethylen Glykol 200, PVP enthaltend.

**[0036]** Die Ergebnisse der biologischen Verfügbarkeit in Bezug auf Closantel sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel	Lösungsmittelsystem	Ivermectin-Gehalt (%Gewicht/Volumen)	Closantel-Gehalt (%Gewicht/Volumen)	PVP-Gehalt (%Gewicht/Volumen)	Closantel Dosis (mg/kg)	Closantel Maximaler Plasma-Pegel (ppm)
1	GF	0,5	6,25	-	2,5	14,8
2	PEG/GF	0,5	6,25	-	2,5	19,3
3	PEG/GF	0,5	25	-	5	18,6
4	PEG/GF	0,5	18,75	-	7,5	31,3
5	GF	0,5	12,5	18	5	52,8
6	PG/GF	0,5	12,5	18	5	48,3
7	PEG/GF	0,5	12,5	18	5	57,8

GF = Glycerol Formal

PEG = Polyethylen Glykol

PG = Propylen Glykol

**[0037]** In den Formulierungen, die zwei Lösungsmitteln verwenden, wird das zuerst erwähnte Lösungsmittel zu 40 % zugesetzt, während das zweite Lösungsmittel zum Auffüllen auf das gewünschte Gesamtvolumen genutzt wird.

## Industrielle Anwendbarkeit

**[0038]** Angesichts der oben genannten Vorteile und Eigenschaften der hier beschriebenen Zusammensetzungen wird die Erfindung auf dem Gebiet der Veterinärmedizin besonders bei der Bekämpfung von Endo- und Ektoparasiten, die typischerweise Nutzvieh, wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe und Ziegen befallen, sinnvoll angewendet werden.

## Patentansprüche

1. Antiparasitische Zusammensetzung, enthaltend eine effektive Menge einer antiparasitischen Salicylanilid-Verbindung zusammen mit einer ausreichenden Menge einer Polymerart, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Polyoxypropylen/Polyoxyethylen Block-Copolymeren in einer Menge im Bereich zwischen 1 % und 35 %, die wirksam ist, um Blutplasmapegel der Verbindung bereitzustel-

len, die während einer Behandlungsperiode größer als etwa 20 ppm ist und eine wirksame Menge mindestens einer anderen antiparasitischen Verbindung, ausgewählt aus der aus Avermectinen und Milbemycinen bestehenden Gruppe, in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Salicylanilid Closantel ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin die andere antiparasitische Verbindung Ivermectin ist, das in einer Menge im Bereich zwischen 0,1 bis 10 % (Gew/Vol) vorliegt.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin Closantel in einer Menge zwischen 1 bis 30 % (Gew/Vol) vorliegt.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Lösungsmittel aus der Gruppe, bestehend aus Propylenglykol (PG), Polyethylenglykolen (PEG), Glycerol formal und Wasser, einzeln oder in Kombination, ausgewählt wird.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin die Polymerart ein Polyvinylpyrrolidon ist, das in einer Menge von mindestens 11 % vorliegt.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche für die parenterale Applikation.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend 0,5 % (Gew/Vol) Ivermectin, 12,5 % (Gew/Vol) Closantel (Na-Salz) und 18 % (Gew/Vol) PVP (K12) in einem Lösungsmittelsystem, das entsprechend aus (i) GF; (ii) einer Mischung aus PG/GF (40 % Gew/Vol PG); (iii) einer Mischung aus PEG/GF (40 % Gew/Vol PEG200) ausgewählt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen