

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

(11) 65440 B1

(51) Int. Cl.

A 01 N 25/00 (2006.01)
A 01 N 25/04 (2006.01)
A 01 N 43/90 (2006.01)
A 61 K 9/00 (2006.01)
A 61 K 31/335 (2006.01)
A 61 K 31/7048 (2006.01)
A 61 K 47/10 (2006.01)
A 61 K 47/14 (2006.01)
A 61 P 33/00 (2006.01)
A 61 P 33/14 (2006.01)

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21) Заявителски № 105601

(22) Заявено на 14.06.2001

(24) Начало на действие
на патента от: 20.10.1999

Приоритетни данни

(31) 9825402.2 (32) 19.11.1998 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2002

(45) Отпечатано на 29.08.2008

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 29.08.2008

(56) Информационни източници:

EP 0214731; EP 0284176; EP 0317148;
EP 0308145; EP 0340832; EP 0335541;
EP 0650187; EP 0170006; EP 0254583;
EP 0334484; EP 0410615; GB 1573955;
GB 1390336; WO 1994/015944;
WO 1995/022552

(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентопритецжател(и):

PFIZER INC.

NEW YORK, 235 EAST 42ND STREET,
NEW YORK 10017 (US)

(72) Изобретател(и):

Timothy Michael Lukas

Stephen Richard Wicks

Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)

(74) Представител по индустрислна собственост:

Румяна Стефанова Слабова,

1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/IB1999/001715, 20.10.1999

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2000/030449, 02.06.2000

(54) АНТИПАРАЗИТНИ ФОРМИ

(57) Антипаразитната форма е с дълготрайно действие и е подходяща за локално приложение. Тя включва: (a) от 0.1 до 50 % тегл./об. авермектин, имащ активност срещу ендо- и/или ектопаразити; (b) 1-50 % об./об. ди(C_{2-4} гликол) моно(C_{1-4} алкилов) етер; (c) евентуално антиоксидант; и (d) по избор приемлив за кожата летлив разтворител q.s. об./об.

20 претенции

BG 65440 B1

(54) АНТИПАРАЗИТНИ ФОРМИ

Същност на изобретението

Област на приложение

Изобретението се отнася до антипаразитни форми, особено антипаразитни форми съдържащи авермектини, включително негови производни, подходящи за локално приложение на бозайници, включително хора и домашни животни, такива като кучета и котки, и които са полезни в лечението на състояния, причинени от ендо- и/или екто паразити. От особен интерес са формулировки от субстанции, активни срещу бълхи и/или сърдечни хелминти.

Предшестващо състояние на техниката

Антипаразитните авермектини, милбемицини и техните производни са били описани в множество публикации, виж например публикации на Европейски патентни заявки №№ 214 731, 284 176, 317 148, 308 145, 340 832, 335 541, 350 187, 170 006, 254 583, 334 484, 410 615, GB заявки №№ 1 573 955, 1 390 336, публикации на международни заявки WO 94/15944 и WO 95/22552, „Ivermectin and Abamectin”, WC Campbell, Springer Verlag, New York (1989), и „Doramectin - a potent novel endectocide”, AC Goudie et al, Vet.Parasitol., 49(1993)5.

Множество такива субстанции са били разработени с търговска цел, например ивермектин, (IvomecTM), дорамектин (DectomaxTM), моксидектин и абамектин (AvomecTM).

Публикация на международна патентна заявка WO 94/15944, концепциите от която са включени тук чрез позоваване изцяло, описва фамилия от 5-оксиминови производни на авермектин 13-монозахариди притежаващи активност в лечението на множество състояния, причинени от ендо- и/или екто паразити, включително 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин B1 монозахарид (селамектин, Пример 5).

Тук са описани фори с дълго действие подходящи за локално приложение, които са способни да доставят авермектини с активност срещу ендо и/или екто-паразити. Тези формулировки имат добри козметични профили, стабилност при съхранение, кожна поносимост и характеристики на трансдермално доставяне.

Съгласно един аспект на изобретението е осигурена антипаразитна дълго действаща

5 форма, подходяща за локално приложение, включваща:

(a) 0.1-50 % т/o авермектин 13-монозахарид 5-оксим, а именно - 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин B1 монозахарид (селамектин);

(b) 1 - 50 % о/o ди(C₂₋₄)гликол ; моно(C₁₋₄) алкил етер;

(c) евентуално антиоксидант и

(d) евентуално приемлив за кожата разтворител q.s. o/o.

(С „тегл./об.” е означено тегло/обем, т.e. „1 % тегл./об.” означава 1 g в 100 ml от формулировката).

Формите от изобретението имат добър козметичен профил. Например, когато се прилагат локално към кожата на домашно животно, такова като котка или куче, те се нанасят добре давайки добър кожен контакт през широк температурен интервал, те не оставят грозно мазно петно от типа, свързан с някои търговски авермектинови формулировки в мазни ексципиенти.

Някои от формите съгласно изобретението са достатъчно ефективни, за да позволят дълги периоди, например няколко седмици или 30 месец, между третиранията.

За предпочтане, активното съединение има активност както срещу ендо-, така и екто паразити.

Най-предпочитано активното съединение е 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексила-вермектин B1 монозахарид (селамектин).

За предпочтане ди(C₂₋₄гликол) моно(C₁₋₄алкиловият) етер е диетиленгликол монометилов етер (DEGMME) или дипропиленгликол монометилов етер (DPGMME).

По-предпочитано, гликол монометиловият етер е DPGMME. Могат да бъдат използвани източници на всякакви ди(C₂₋₄гликол) моно(C₁₋₄алкилови) етери с фармацевтично/ветеринарно качество. Например, приемлив търговски източник на DPGMME е Dow Corning, чийто продукт „Dowanol DPMTM” има следните характеристики: Т.к. 74.6°C при 13 mbar; точка на замръзване - 83°C, плътност 0.948 g/cm³ при 25°C, вискозитет 3.72 mPas при 25°C и показател на пречуп-

ване от 1.421 при 25°C.

За предпочитане ди(C₂₋₄гликол) моно(C₁₋₄алкиловият) етер присъства във формулировката в количества от до около 20% об./об., още по-предпочитано в диапазона около 2-16% об./об., допълнително по-предпочитано в диапазона около 4-12% об./об., и най-предпочитано в диапазона около 6-12% об./об.

За предпочитане приемливият за кожата летлив разтворител присъства и е етанол или изопропанол (IPA).

По-предпочитано приемливият за кожата разтворител е IPA.

За предпочитане отношението тегл./об. към об./об. на активното съединение към гликол монометиловият етер е в диапазона около (0.5 до 2) към 1.

По-предпочитано отношението тегл./об. към об./об. на активното съединение към гликол монометиловият етер е около (0.7 до 1.4) към 1.

Още по-предпочитано отношението тегл./об. към об./об. на активното съединение към гликол монометиловият етер е около (0.9 до 1.1) към 1.

Най-предпочитано отношението тегл./об. към об./об. на активното съединение към гликол монометиловият етер е около 1:1.

За предпочитане нивото на активния авермектин в общата формулировка е в диапазона около 1% до около 16% тегл./об., по-предпочитано около 4% до около 12% тегл./об., още по-предпочитано около 6 до около 12% тегл./об.

По избор, формулировката може допълнително да включва антиоксидант, такъв като пропилгалат, или ВНА (2-трет-бутил-4-метоксиленол), или ВНТ (2,6-ди-трет-бутил-4-метилленол). За предпочитане антиоксидантът, ако присъства, е ВНТ.

За предпочитане антиоксидантът, ако присъства, е при нива от по-малко от 0.2% тегл./об., по-предпочитано по-малко от 0.1% тегл./об.

За предпочитане формата се състои от:

(а) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин B1 монозахарид (селамектин, при нива от 1 % до 16 % тегл./об.);

(б) DEGMME или DPGMME при 1 до 16% об./об, и-при отношение тегл./об. към об./об. на активното съединение към DEGMME/DPGMME от около 1:1;

(с) изопропанол q.s. 100% об./об.; и евентуално, (д) ВНТ (при по-малко от 0.1% тегл./об.).

По-предпочитано формата се състои от:

5 (а) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин B1 монозахарид (селамектин, при ниво от 6% до 12% тегл./об.);

10 (б) DEGMME или DPGMME 6 до 12 % об./об., и при отношение тегл./об. към об./об. на активното съединение към или DEGMME/DPGMME от около 1:1;

(с) изопропанол q.s. 100% об./об.; и евентуално, (д) ВНТ (при по-малко от 0.1% тегл./об.).

15 Предпочитана група формулировки се състои от формулировките, споменати в Примерите по-долу.

Друг аспект от изобретението е формулировка съгласно изобретението за използване в медицината.

20 Друг аспект от изобретението е използването на форма съгласно изобретението в производството на медикament за лечението на състояния, причинени от ендо- и/или ектопаразити.

25 Формите съгласно изобретението могат да бъдат получени по стандартни методи, например чрез разтваряне на авермектина и евентуалния антиоксидант в разтворител или разтворители, в съответствие със стандартната фармацевтична или ветеринарна практика, например чрез разбъркване на смес от ингредиентите, ако е необходимо с едновременно нагряване.

35 Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението е илюстрирано от следните примери, в които:

40 (i) ВНТ антиоксидантът (ако присъства), бе разтворен в смес от DPGMME или DEGMME и IPA,

(ii) лекарствената субстанция бе добавяна и сместа бе разбърквана докато стане разтваряне,

(iii) всякакви остатъци бяха от филтрувани преди разливане в съответните контейнери.

Пример 1

Форма, състояща се от:

(а) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин B1 монозахарид с 6% тегл./об.

50 (б) DPGMME с 6% об./об.

65440 B1

- (c) BHT с 0.08 % тегл./об.
(d) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 2
Форма, състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид с 6% тегл./об.
(b) DPGMME с 6% об./об.
(c) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 3
Форма, състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид с 8% тегл./об.
(b) DPGMME с 16% об./об.
(c) BHA 0.1% тегл./об.
(d) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 4
Форма, състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид с 12% тегл./об.
(b) DPGMME с 12% об./об.
(c) BHT с 0.08 % тегл./об.
(d) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 5
Форма, състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид с 12% тегл./об.
(b) DPGMME с 12% об./об.
(c) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 6
Форма, състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дехидро-25-циклохек-
силавермектин B1 монозахарид с 16% тегл./об.
(b) DPGMME с 16% об./об.
(c) BHA 0.1% тегл./об.
(d) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 7
Форма, състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид с 16% тегл./об.
(b) DPGMME с 16% об./об.
(c) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 8
Форма, състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид с 16% тегл./об.
(b) DPGMME с 8% об./об.
(c) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 9
Форма състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
- хексилавермектин B1 монозахарид с 16% тегл./об.
(b) DPGMME с 16% об./об
(c) IPA q.s. 100% об./об.
- Пример 10
Форма състояща се от:
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохек-
силавермектин B1 монозахарид с 16 % тегл./об.
(b) DEGMME с 8 % об./об.
IPA q.s. 100 % об./об.
- Пример 11
Форма със следните ингредиенти (в mg/ml):
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид (60);
(b) DEGMME (56.28);
(c) BHT (0.8); и
(d) IPA (697.92).
- Пример 12
Формули нро в ко със следните ингреди-
енти (в mg/ml): ,
(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-цикло-
хексилавермектин B1 монозахарид (120);
(b) DPGMME (112.56);
(c) BHT (0.8); и
(d) IPA (613.64).
- Количеството от антипаразитен авермек-
тинов материал в единична доза от фората може
разбира се да варира в зависимост от ефикас-
ността на авермектина при лечението на
състоянието, представляващо интерес, желана-
та честота на приложение и т. н., съгласно стан-
дартната ветеринарна и фармацевтична практика.
- Формите от изобретението могат да бъдат
прилагани по начин, подходящ за специфичното
предвидено използване, специфичния вид и тег-
ло на животното гостоприемник, което ще се
лекува, паразитът или паразитите, които се
засягат, степента на инфекцията и т.н., съгласно
стандартната медицинска и ветеринарна практика.
- Например, за кучета и котки една доза от
5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавер-
мектин B1 монозахарид (селамектин) от между
4 mg/kg и 12 mg/kg, за предпочитане около 9
mg/kg телесно тегло на животното
гостоприемник, като единична доза веднъж на
месец ще бъде задоволителна за контрол на бъл-
хите и профилактика на сърдечните хелиминти,
но разбира се ще има случаи, когато са показа-
ни по-високи или по-ниски диапазони на дозите
и те също са в обхвата на това изобретение.

Обичаен дозиращ режим за 6 mg/kg доза, за домашно животно, такова като типична домашна котка или куче, би бил 0.25 ml до 2 ml от формулировката от Пример 1 за доза за месец.

Формите съгласно изобретението са особено подходящи да бъдат прилагани локално. За локално приложение могат да бъдат използвани потапяне, напръскване, поливане, нанасяне на петна, изхвърляне във вид на струя на флуид, шампоани, нашийник, върха на опашката или амуницията. Особено предпочитана е формулировка за нанасяне на петна.

Ще бъде разбрано, че споменаването на лечение включва: предотвратяване, облекчаване и излекуване на състоянието или състоянията, причинени от паразита или паразитите.

Ефикасността на формите съгласно изобретението е илюстрирана както следва. Три формулировки от селамектин бяха прилагани като единична локална доза от 8mg/kg и оценени във времето срещу предизвикани инфекции от бълхата (*Ctenocephalides felis*) в кучета. Трите форми съдържаха 160mg/ml всяка от селамектин и съответно, 16% тегл./об. диетиленгликол монометилов етер (DEGMME), 8% тегл./об. дипропиленгликол монометилов етер (DPGMME) или 16% тегл./об. DPGMME с изопропанол колкото е необходимо до обема. Тридесет и шест кучета (16 мъжки и 20 женски) предварително инфицирани със 100 не хранени живи възрастни бълхи бяха разпределени случайно по броя на бълхите към една от четири групи, които последователно получаваха солен разтвор (отрицателна контрола, T1), селамектин в 16% тегл./об. DEGMME (T2), селамектин в 8% тегл./об. DPGMME (T3) и селамектин в 16% тегл./об. DPGMME(T4). Лечението бе приложено локално в основата на врата пред раменните лопатки в деня 0. Ефикасността бе оценявана чрез преброявания с гребен на живите бълхи, присъстващи на всяко куче. Всяко куче бе заразено с приблизително 100 не хранени живи възрастни *C. felis* в дните 1, 4, 11, 18, 23, 27, 32 и 39, и бяха осъществени преброявания с гребен приблизително 72 h след всяко заразяване в дните 4, 7, 14, 21, 26, 30, 35 и 42. Нямаше неблагоприятни реакции на лекарството и смъртни случаи по време на изследването. Средно геометричните бройки бълхи, преброени с гребен за всяка от трите селамектинови формулировки, бяха значително по-

ниски ($P \leq 0.05$) от тези на соления контрол за всеки ден на преброяване на бълхите след третирането. Ефикасностите (процентите намаляване в средно геометричните бройки бълхи,

5 преброени с гребен) на 30^{тия} ден бяха 98.6%, 98.2% и 99.4% за T2, T3 и T4, съответно. На 35^{тия} ден ефикасностите за T2, T3 и T4 бяха 93.5%, 95.9% и 97.7%, съответно. Ефикасностите на 42^{рия} ден бяха 67.3%, 82.3% и 88.1% за T2, T3 и T4, съответно.

Ефикасността на селамектинова форма, прилагана локално при дозировки от 3mg/kg, 6mg/kg и 9mg/kg, бе оценена срещу предизвикани инфекции с *Ctenocephalides felis* върху ку-

15 чета за определянето на една подходяща доза. Формулировката съдържаше 12% (120mg/ml) селамектин и 11.26% тегл./об. дипропиленгликол монометилов етер (DPGMME) в изопропанол.

Четиридесет и осем кучета (24 мъжки и 24 20 женски) бяха разпределени случайно по броя на бълхите в рамките на пола си, към една от четири групи: плацебо (отрицателна контрола, T1) или селамектин при 3mg/kg (T2), 6mg/kg (T3) или 9mg/kg (T4). В деня 0, лечението бе приложено локално на гърба на животните в основата на врата пред раменните лопатки. Ефикасността бе оценявана чрез преброявания с гребен на живите бълхи, присъстващи върху всяко куче. Всяко куче бе заразявано с приблизително 100 не хранени живи възрастни *C. felis* в дните 4, 11, 18 и 27, и бяха провеждани преброявания с гребен приблизително 72 h след всяко заразяване, на дните 7, 14, 21 и 30, съответно. Нямаше неблагоприятни лекарствени реакции и смъртни случаи по време на изследването. Процентните на-

30 малявания в средно геометричните бройки бълхи, преброени с гребен, за трите селамектинови третирания варираха от 94.6% до 100% на 7^{тия}, 14^{тия} и 21^{вия} ден. На 30^{тия} ден, процентните намалявания бяха 81.5%, 94.7% и 90.8% за T2, T3 и T4, съответно. Анализът на разсейването показва, че броят на преброените с гребен бълхи на 30^{тия} ден за третиранието групи (T2, T3 и T4 обединени) бе значително по-малко ($P \leq 0.05$) от този за плацебо (T1), и този брой за лечението с 3mg/kg (T2) бе значително по-висок ($P \leq 0.05$) от този за третиранията с 6mg/kg и 9mg/kg (T3 и T4 обединени), които не бяха

40 статистически различни ($P > 0.10$). 45

50

Патентни претенции

1. Антипаразитна форма, характеризираща се с това, че включва:

(a) 0.1-50% т/о авермектин 13-монозахарид 5-оксим; т.e. 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин В1 монозахарид (селамектин);

(b) 1-50% о/o ди(C_{2-4})гликол моно(C_{1-4}) алкил етер;

(c) евентуално антиоксидант и евентуално приемлив за кожата летлив разтворител q.s. о/o.

2. Форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че количеството на ди(C_{2-4}) гликол моно(C_{1-4}) алкил етера е в обхвата на около 1-20% о/o.

3. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че авермектинът 13-монозахарид 5-оксим е активен средицо двета вида едно- и ектопаразити.

4. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че ди(C_{2-4}) гликол моно(C_{1-4}) алкил етерът е диетиленгликол монометилов етер (DEGMME) или дипропилен гликол монометил етер (DPGMME).

5. Форма съгласно претенция 4, характеризираща се с това, че гликол монометилов етер е DPGMME.

6. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че приемливият за кожата разтворител е етанол или изопропанол.

7. Форма съгласно претенция 6, характеризираща се с това, че приемливият за кожата разтворител е изопропанол.

8. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че съотношението т/о към о/o на активното съединение към гликол монометиловия етер е в обхвата (0.5 до 2) към 1.

9. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че съотношението т/о към о/o на активното съединение към гликол монометиловия етер е (0.7 до 1.4) към 1.

10. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че съот-

ношението т/о към о/o на активното съединение към гликол монометиловия етер е в обхвата (0.9 до 1.1) към 1.

11. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че съотношението т/о към о/o на активното вещество към гликол монометиловия етер е около 1:1.

12. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че количеството на авермектин 13-монозахарид 5-оксим в общата формулировка е в обхвата на 1% до 16%.

13. Форма съгласно всяка от предходните претенции,

характеризираща се с това, че количеството на авермектин 13-монозахарид 5-оксим в общата формулировка е в обхвата на 4% до 12%.

14. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че количеството на авермектин 13-монозахарид 5-оксим в общата формулировка е в обхвата на 6% до 12%.

15. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че присъства антиоксидант и той е избран от пропилгалат, ВНА (2-трет.-бутил-4-метоксиленол) и ВНТ (2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенол).

16. Форма съгласно претенция 15, характеризираща се с това, че присъства антиоксидант и той е ВНТ.

17. Форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че се състои от:

(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин монозахарид (селамектин) в количество от 1% до 16% т/о;

(b) DEGMME или DPGMME 1 до 16% о/o и при т/о към о/o 15 съотношение на активно съединение към DEGMME/ DPGMME от около 1:1;

(c) изопропанол q.s. 100% о/o и евентуално (d) BHT (при по-малко от 0.1% т/о).

18. Форма съгласно претенция 17, характеризираща се с това, че се състои от:

(a) 5-оксимино-22,23-дихидро-25-циклохексилавермектин В; монозахарид (слемектин) в количество от 6% до 12% т/о;

(b) DEGMME или DPGMME 6 до 12% о/o, и при отношение т/о към о/o на активното съединение към DEGMME/ DPGMME от около 1:1;

(c) изопропанол q.s. 100% о/o и евентуално,

(d) BHT (по-малко от 0.1% т/o)

19. Форма съгласно всяка една от претенциите от 1 до 18, характеризираща се с това, че се използва в медицината.

20. Използване на форма съгласно всяка една от претенциите 1 до 18 в производството на медикамент за лечение на състояние причинено от ендо- или ектопаразит.

**Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б**

Експерт: К. Аничина

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 65199

Тираж: 40 ВК