

Даний винахід стосується протипаразитних композицій, зокрема протипаразитних композицій, до складу яких входять авермектини чи мілбеміцини, включаючи їх похідні, придатні для місцевого застосування для ссавців, включаючи людей та домашніх тварин, таких як коти та собаки, і які є придатними для лікування станів, спричинених ендо- та/чи ектопаразитами. Особливий інтерес представляють композиції речовин, що діють проти бліх та філярій.

Протипаразитні авермектини, мілбеміцини та їх похідні були описані в ряді публікацій, дивіться, наприклад, європейські заявки на патенти № 0 214 731, 0 284 176, 0 317 148, 0 308 145, 0 340 832, 0 335 541, 0 350 187, 0 170 006, 0 254 583, 0 334 484, 0 410 615, британські заявки на патенти № 1 573 955, 1 390 336, міжнародні заявки на патенти № WO 94/15944 і WO 95/22552, "Івермектин і абамектин", WC Campbell, Springer Verlag, Нью-Йорк (1989), і "Дорамектин - сильнодіючий новий ендектоцид", AC Goudier et al, Vet.Parasitol. 49(1993)5.

Було розроблено ряд таких речовин для комерційного використання, наприклад, івермектин (Ivomec™), дорамектин (Dectomax™), моксидентин і абамектин (Avomec™).

У міжнародній заявці на патент № WO 94/15944, зміст якої включений сюди, як посилання, у всій своїй повноті, описується сімейство похідних 5-оксиминоавермектин 13-моносахаридів, що застосовуються при лікуванні ряду станів, спричинених ендо- та/чи ектопаразитами, включаючи 5-оксимино-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахарид (селаментин, приклад 5).

Тут ми описуємо композиції тривалої дії, придатні для місцевого застосування, які дозволяють приймати авермектини та мілбеміцини з протиендопаразитною та/чи ектопаразитною дією. Ці композиції мають добрі характеристики косметичного профілю, стійкості при зберіганні, прийняття шкірою та трансдермального використання.

Згідно одного аспекту винаходу забезпечується протипаразитна композиція тривалої дії придатна для місцевого застосування, що включає:

(а) приблизно 0,1-50% в./об. авермектину чи мілбеміцину з протиендопаразитною та/чи ектопаразитною дією;

(б) приблизно 1-50% об./об. ди(C₂₋₄ гліколь) моно (C₁₋₄ алкіл) ефіру;

(в) необов'язково, антиоксидант; і

(г) необов'язково, прийнятний для шкіри леткий розчинник (при необхідності об./об.)

["в./об." означає вага/об'єм, тобто "1% в./об." означає 1г в 100мл композиції.]

Композиції винаходу мають гарний косметичний профіль. Наприклад, при нанесенні на шерсть домашніх тварин, таких як кіт чи собака, вони добре взаємодіють зі шкірою при великому інтервалі температур. Вони не залишають неприємного жирного сліду, на відміну від деяких комерційних композицій авермектину та мілбеміцину в жирних наповнювачах.

Визначені композиції згідно винаходу залишаються ефективними протягом тривалого періоду, наприклад, протягом кількох тижнів чи місяця між лікуваннями.

Переважаю, активна сполука має як протиендопаразитну, так і протиектопаразитну дію.

Переважаю, активна сполука вибирається з 13-моносахарид-5-оксиминов івермектину, дорамектину, абамектину, моксидектину, та авермектину, в основному, що особливо викладено в міжнародній заявці на патент № WO 94/15944.

Найкраще, коли активною сполукою є 5-оксимино-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахарид (селаментин).

Переважаю ди(C₂₋₄ гліколь) моно(C₁₋₄ алкіл) ефіром є діетиленгліколь- монометиловий ефір (ДЕГММЕ) або дипропіленглікольмонометиловий ефір (ДПГММЕ).

Краще, коли глікольмонометиловим ефіром є ДПГММЕ.

Може використовуватися будь-яке джерело ди(C₂₋₄ гліколь) моно(C₁₋₄ алкіл) ефірів, які відповідають фармацевтично/ветеринарним вимогам якості. Наприклад, прийнятним комерційним джерелом ДЕГММЕ є Dow Corning, чий продукт "Dowanol DPM™" має такі характеристики: при тиску 13 мбар температура кипіння - 74,6°C, температура замерзання - 83°C, густина - 0,948г/см³ при 25°C, в'язкість - 3,72мПа, показник заломлення - 1,421 при 25°C.

Переважаю частка ди(C₂₋₄ гліколь) моно(C₁₋₄ алкіл) ефіру в композиції становить приблизно 20% об./об., частіше - 2-16%об./об., ще частіше - 4-12%об./об., і найчастіше -6-12%об./об.

Переважаю прийнятний для шкіри леткий розчинник входить до складу композиції і являє собою етанол або ізопропанол.

Краще, коли прийнятним для шкіри розчинником є ізопропанол.

Переважаю відношення (в./об. до об./об.) активної сполуки до глікольмонометилового ефіру становить приблизно (0,5-2) до 1.

Краще, коли відношення (в./об. до об./об.) активної сполуки до глікольмонометилового ефіру становить приблизно (0,7-1,4) до 1.

Ще краще, коли відношення (в./об. до об./об.) активної сполуки до глікольмонометилового ефіру становить приблизно (0,9-1,1) до 1.

Найкраще, коли відношення (в./об. до об./об.) активної сполуки до глікольмонометилового ефіру становить приблизно 1:1.

Переважаю частка активного авермектину чи мілбеміцину в загальній композиції становить 1%-16%в./об., краще, коли - 4%-12%в./об., ще краще, коли - 6%-12%в./об.

Необов'язково композиція може також містити антиоксидант, такий як пропілгалат, 2-т-бутил-4-метоксифенол, чи 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенол.

Переважаю антиоксидантом, якщо він присутній, є 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенол.

Переважаю частка антиоксиданту, якщо він наявний, складає менше ніж 0,2% в./об., але краще, коли - менше ніж 0,1% в./об.

Переважаю композиція складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (селаментин, 1-16% в./об.);
(б) ДЕГММЕ або ДПГММЕ (1-16% об./об.) і при відношенні (в./об. до об./об.) активної сполуки до ДЕГММЕ/ДПГММЕ -1:1;

(в) ізопропанолу, при необхідності, 100% об./об.;

і, необов'язково (г); 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенолу (менше ніж 0,1% в./об.).

Краще, коли композиція складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (селаментин, 6-12% в./об.)

(б) ДЕГММЕ або ДПГММЕ (6-12% об./об.) і при відношенні в./об. до об./об. активної сполуки до ДЕГММЕ/ДПГММЕ -1:1;

(в) ізопропанолу, при необхідності, 100% об./об.;

і, необов'язково (г); 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенолу (менш ніж 0,1% м/об.).

Переважаюча група композицій складається з композицій, згаданих у прикладах нижче.

Іншим аспектом винаходу є спосіб лікування стану спричиненого ендо- чи ектопаразитами шляхом призначення ефективної кількості композиції згідно винаходу.

Іншим аспектом винаходу є композиція, згідно винаходу, для використання в медицині.

Іншим аспектом винаходу є використання композиції згідно винаходу при виготовленні медикаментів для лікування станів, спричинених ендо- та/чи ектопаразитами.

Композиції, згідно винаходу, можуть виготовлятися типовими способами, наприклад, шляхом розчинення авермектину та/чи мілбеміцину та, необов'язково, антиоксиданту в розчиннику чи розчинниках, згідно типової фармацевтичної чи ветеринарної практики, наприклад, шляхом збовтування сумішей інгредієнтів, за необхідності, при супутньому нагріванні.

Винахід проілюстровано наступними прикладами, де:

(і) антиоксидант 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенол (якщо присутній) був розчинений в суміші ДПГММЕ або ДЕГММЕ та ізопропанолу,

(іі) була додана наркотична речовина, і ця суміш перемішувалась до повного розчинення.

(ііі) залишок фільтрували перед тим, як цю речовину заливали у відповідну посудину.

Приклад 1

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (6%в./об.)

(б) ДПГММЕ (6%об./об.)

(в) 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенолу (0,08% в./об.)

(г) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 2

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (6%в./об.)

(б) ДПГММЕ (6%об./об.)

(в) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 3

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (8%в./об.)

(б) ДПГММЕ (16%об./об.)

(в) 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенол (0,1% в./об.)

(г) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 4

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (12%в./об.)

(б) ДПГММЕ(12%об./об.)

(в) 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенолу (0,08% в./об.)

(г) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 5

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (12%в./об.)

(б) ДПГММЕ(12%об./об.)

(в) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 6

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (16%в./об.)

(б) ДПГММЕ(16%об./об.)

(в) 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенолу (0,1% в./об.)

(г) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 7

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (16%в./об.)

(б) ДЕГММЕ(16%об./об.)

(в) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 8

Композиція, що складається з:

(а) 5-оксиміно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (16%в./об.)

(б) ДПГММЕ (8%об./об.)

(и) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 9

Композиція, що складається з:

- (а) 5-оксिमіно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (16%в./об.)
- (б) ДПГММЕ (16%об./об.)
- (в) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 10

Композиція, що складається з:

- (а) 5-оксिमіно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (16%в./об.)
- (б) ДЕГММЕ (8%об./об.)
- (в) ізопропанолу, при необхідності, 100%об./об.

Приклад 11

Композиція з наступними компонентами (в мг/мл):

- (а) 5-оксिमіно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахарид (60);
- (б) ДПГММЕ (56,28);
- (в) 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенол (0,8); і
- (г) ізопропанол (697,92).

Приклад 12

Композиція з наступними компонентами (в мг/мл):

- (а) 5-оксिमіно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахарид (120);
- (б) ДПГММЕ (112,56);
- (в) 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенол (0,8); і
- (г) ізопропанол (613,64).

Кількість протипаразитної речовини авермектину/мілбемицину в одиничній дозі композиції може, звичайно, змінюватися залежно від ефективності авермектину/мілбемицину при лікуванні вищезгаданого стану, потрібної частоти застосування, тощо, згідно типової ветеринарної та фармацевтичної практики.

Композиції винаходу можуть призначатися для специфічного використання, в залежності від окремого виду та ваги хазяїна, який лікується, виду паразита чи паразитів, ступеню зараженості, тощо, згідно типової медичної та ветеринарної практики.

Наприклад, для собак і котів доза 5-оксिमіно-22,23-дигідро-25-циклогексилавермектин В1 моносахариду (селаментину), що становить 4мг/кг - 12мг/кг, переважно біля 9мг/кг ваги тіла тварини, що живить паразитів, разової дози за місяць буде достатньо для боротьби з блохами та профілактики філярій, але, звичайно, будуть випадки, коли верхня і нижня границі дозування вказуватимуться, і будуть знаходитися в межах даного винаходу. Типовий режим дозування для дози 6мг/кг, для домашньої тварини, як, наприклад, домашній кіт чи собака, становитиме 0,25-2мл композиції прикладу 1 як доза на місяць.

Композиції, згідно винаходу, як правило, особливо придатні для місцевого застосування. Для місцевого застосування можуть використовуватися розчини, розпилювачі, присипки, пластирі, рідини для збризування, шампуні, ошийники, бірки, упряж.

Зрозуміло, що рекомендація щодо обробки включає запобігання, полегшення та лікування стану чи станів, спричинених паразитом чи паразитами.

Ефективність композицій згідно винаходу, проілюстровано нижче. Три композиції селаментину призначалися у вигляді одиничної дози з місцевим застосуванням (8мг/кг), і визначалися через деякий час на собаках, зараженими блохами (*Ctenocephalides felis*). Кожна з трьох композицій містила 160мг/мл селаментину та, відповідно, 16%в./об. діетиленглікольмонометилового ефіру (ДЕГММЕ), 8%в./об. дипропіленглікольмонометилового ефіру (ДПГММЕ) чи 16%в./об. ДПГММЕ, а також ізопропанол для об'єму. Тридцять шість собак (16 самців і 20 самок), попередньо інвазованих 100 негодованими дорослими блохами, були розділені несистематично за кількістю бліх на чотири групи, кожна з яких одержала відповідно: соляний розчин (негативний контроль, Т1), селаментин в 16%в./об. ДЕГММЕ (Т2), селаментин в 8%в./об. ДПГММЕ (Т3), та селаментин в 16%в./об. ДПГММЕ (Т4). Було призначене місцеве лікування в нижній частині шиї попереду лопаток на 0-ий день. Ефективність визначалася результатами вичісування життєздатних бліх на кожній собаці. Кожну собаку було інвазовано приблизно 100 негодованими життєздатними дорослими блохами (*C. felis*) 1-го, 4-го, 11-го, 18-го, 23-го, 27-го, 32-го та 39-го дня, і результати вичісування визначалися через 72 години після кожної інвазії на 4-ий, 7-ий, 14-ий, 21-ий, 26-ий, 30-ий, 35-ий та 42-ий день. Протягом дослідження не було виявлено негативного впливу та смертельних випадків. Середнє геометричне результату вичісування бліх для кожної з трьох груп, що одержали композиції селаментину, було значно нижчим ($P \leq 0,05$) ніж для групи, що контролювалася соляним розчином, кожного дня підрахунку бліх після лікування. Ефективність (процентне відношення середнього геометричного результату вичісування бліх) на 30-ий день становила 98,6%, 98,2% та 99,4% для Т2, Т3 і Т4, відповідно. На 35-ий день ефективність для Т2, Т3 і Т4 становила 93,5%, 95,9% та 97,7%, відповідно. Ефективність на 42-ий день становила 67,3%, 82,3% та 88,1% для Т2, Т3 і Т4, відповідно.

Ефективність композиції селаментину, місцевого призначення при дозуванні: 3мг/кг, 6мг/кг та 9мг/кг, для визначення потрібної дози вимірювалася на собаках, заражених блохами (*Ctenocephalides felis*). Композиція містила 12% (120мг/мл) селаментину і 11,26% в./об. дипропіленглікольмонометилового ефіру (ДПГММЕ) в ізопропанолі. Сорок вісім собак (24 самці та 24 самки) були розділені несистематично за кількістю бліх за статтю на чотири групи, які відповідно одержали: плацебо (негативний контроль, Т1) та селаментин 3мг/кг (Т2), 6мг/кг (Т3) та 9мг/кг (Т4). На 0-ий день було призначене місцеве лікування на спині тварини в нижній частині шиї попереду лопаток. Ефективність визначалася за результатами вичісування життєздатних бліх на кожній собаці. Кожну собаку було заражено приблизно 100 негодованими життєздатними дорослими блохами (*C. felis*) 4-го, 11-го, 18-го та 27-го дня, і результати вичісування визначалися через 72 години після кожної інвазії на 7-ий, 14-ий, 21-ий і 30-ий день. Протягом дослідження не було виявлено негативного впливу ліків та смертельних випадків. Процентна редукція середнього геометричного результату вичісування бліх для

лікування трьома селамектинами становила 94,6%-100% на 7-ий, 14-ий та 21-ий день. На 30-ий день процентна редукція становила 81,5%, 94,7% та 90,8% для T2, T3 і T4, відповідно. Дисперсійний аналіз показав, що результат вичісування бліх на 30-ий день для груп, що лікуються (T2, T3 та T4 комбіновано), був значно нижчим ($P \leq 0,05$) ніж для групи, що одержали плацебо (T1), і що результати для лікування (T2) 3мг/кг були значно вищими ($P \leq 0,05$) ніж для обробки 6мг/кг та 9мг/кг (T3 і T4 комбіновано), які не були статистично відмінними ($P > 0,10$).