



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106132409 A

(43)申请公布日 2016. 11. 16

(21)申请号 201580015455.3

(22)申请日 2015.03.24

(30)优先权数据

622869 2014.03.24 NZ

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/NZ2015/000018 2015.03.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/147655 EN 2015.10.01

(71)申请人 唐纳吉有限公司

地址 新西兰克赖斯特彻奇

(72)发明人 凯伦·耶利特斯扬

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11371

代理人 李丙林 王玉桂

(51)Int.Cl.

A61K 31/365(2006.01)

A61K 31/43(2006.01)

A61K 31/00(2006.01)

A61K 33/00(2006.01)

A61P 33/10(2006.01)

权利要求书3页 说明书10页

(54)发明名称

稳定的兽用驱虫制剂

(57)摘要

本文描述的是稳定的兽药制剂以及治疗方法和应用,包括至少一种大环内酯和左旋咪唑作为活性驱虫剂,可选地还具有至少一种苯并咪唑类驱虫药,其中所述活性物质被一起溶解在包含二甲基亚砜(DMSO)的溶剂体系中。该兽药制剂及其方法和应用包括在一种溶液(或悬浮液)中递送两种或更多种驱虫活性物质的能力,同时当存储过一段时间还保持了制剂稳定性。具有不同活性的不同驱虫药在一次性递送中允许几类寄生虫被靶向。

1. 一种兽药制剂,在溶液中包含治疗有效量的以下活性物质:
  - (i)至少一种大环内酯驱虫化合物;以及
  - (ii)左旋咪唑;其中,所述活性物质被一起溶解在包含二甲基亚砜(DMSO)和至少一种保湿剂的溶剂体系中。
2. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述溶剂体系是非水性的。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的制剂,其中,大环内酯以按重量计0.5至2.0%的浓度被包括。
4. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述大环内酯化合物选自:伊维菌素、阿巴美汀、多拉克汀、西地可汀、埃玛菌素、司拉克汀、莫昔克汀、以及它们的组合。
5. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述左旋咪唑以按左旋咪唑碱的重量计算的10至25%左旋咪唑的浓度被包括。
6. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述左旋咪唑是左旋咪唑碱或左旋咪唑盐酸盐。
7. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,DMSO以按重量计大约50至80%的浓度被包括。
8. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述至少一种保湿剂被添加至按体积或按重量计100%。
9. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述至少一种保湿剂选自丙二醇、己二醇、丁二醇、至少一种糖醇化合物以及它们的组合。
10. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述至少一种保湿剂是以大约10:1至6:1w/w的比例(丙二醇比山梨醇/甘油)的丙二醇与山梨醇或者甘油的混合物。
11. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述制剂包括选自苯并咪唑类化合物的至少一种其他的驱虫活性化合物。
12. 根据权利要求11所述的制剂,其中,所述一种或多种苯并咪唑化合物以按重量计4至20%的浓度被包括。
13. 根据权利要求11或权利要求12所述的制剂,其中,所述一种或多种苯并咪唑化合物选自由以下组成的组:阿苯达唑、奥芬哒唑、芬苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑、三氯苯达唑、氟苯咪唑以及它们的组合。
14. 根据权利要求11至13中任一项所述的制剂,其中,所述制剂还包括至少一种分散剂和悬浮剂。
15. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述制剂包括可溶于所述溶剂体系的至少一种其他药物或其他补充剂。
16. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述制剂包括至少一种缓冲剂和/或稳定剂和/或防腐剂。
17. 根据权利要求16所述的制剂,其中,所述至少一种缓冲剂和/或稳定剂和/或防腐剂以按重量计大约0.1至2.0%的浓度被包括。
18. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,包括赋形剂,所述赋形剂选自由以下组成的组:染料、防腐剂、增稠剂、缓冲剂以及它们的组合。

19. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述制剂具有1.0至3200cP的粘度。
20. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述制剂还包括至少一种表面活性剂和/或润湿剂。
21. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,当在54℃和50%湿度下存储两周时,所述活性物质的浓度保持在大约0.25%的起始浓度内。
22. 根据上述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述制剂被局部地给予。
23. 一种通过给予根据上述权利要求中任一项所述的制剂来治疗在需要其的非人类动物中的内部寄生虫和/或外部寄生虫的方法。
24. 根据权利要求1至22中任一项所述的制剂在制备用于治疗在需要其的动物中的内部寄生虫和/或外部寄生虫的药物中的应用。
25. 根据权利要求1至22中任一项所述的制剂,用于治疗在需要其的动物中的内部寄生虫和/或外部寄生虫。
26. 一种兽药制剂,在溶液中包含治疗有效量的以下活性物质:  
(i)至少一种大环内酯驱虫化合物;以及  
(ii)左旋咪唑;  
其中所述活性物质被一起溶解在包含二甲基亚砜(DMSO)的溶剂体系中。
27. 根据权利要求26所述的兽药制剂,包含:  
(a)按重量计0.5%至1%的至少一种大环内酯;  
(b)以左旋咪唑碱的重量计算的按重量计10-20%的左旋咪唑;以及  
(c)按重量计50-80%的二甲基亚砜。
28. 根据权利要求26或权利要求27所述的制剂,其中,所述溶剂体系是非水性的。
29. 根据权利要求26至28中任一项所述的制剂,其中,所述大环内酯化合物选自:伊维菌素、阿巴美汀、多拉克汀、西地可汀、埃玛菌素、司拉克汀、莫昔克汀以及它们的组合。
30. 根据权利要求26至29中任一项所述的制剂,其中,所述制剂包括选自苯并咪唑类化合物的至少一种其他的驱虫活性化合物。
31. 根据权利要求30所述的制剂,其中,所述一种或多种苯并咪唑化合物以按重量计4至20%的浓度被包括。
32. 根据权利要求30或权利要求31所述的制剂,其中,所述一种或多种苯并咪唑化合物选自由以下组成的组:阿苯达唑、奥芬哒唑、芬苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑、三氯苯达唑、氟苯咪唑以及它们的组合。
33. 根据权利要求30至32中任一项所述的制剂,其中,所述一种或多种苯并咪唑化合物处于悬浮液中。
34. 根据权利要求30至33中任一项所述的制剂,其中,所述制剂还包括至少一种分散剂和悬浮剂。
35. 根据权利要求26至34中任一项所述的制剂,其中,所述制剂包括可溶于所述溶剂体系中的至少一种其他药物或其他补充剂。
36. 根据权利要求26至35中任一项所述的制剂,其中,所述制剂包括至少一种缓冲剂和/或稳定剂和/或防腐剂。
37. 根据权利要求36所述的制剂,其中,所述至少一种缓冲剂和/或稳定剂和/或防腐剂

以按重量计大约0.1至2.0%的浓度被包括。

38. 根据权利要求26至37中任一项所述的制剂,其中,包括赋形剂,所述赋形剂选自由以下组成的组:染料、防腐剂、增稠剂、缓冲剂以及它们的组合。

39. 根据权利要求26至38中任一项所述的制剂,其中,所述制剂具有1.0至3200cP的粘度。

40. 根据权利要求26至39中任一项所述的制剂,其中,所述制剂还包括至少一种表面活性剂和/或润湿剂。

41. 根据权利要求26至40中任一项所述的制剂,其中,当在54°C和50%湿度下存储两周时,所述活性物质的浓度保持在大约0.25%的起始浓度内。

42. 根据权利要求26至41中任一项所述的制剂,其中,所述制剂被局部地给予。

43. 一种通过给予根据权利要求26至42中任一项所述的制剂来治疗在需要其的非人类动物中的内部寄生虫和/或外部寄生虫的方法。

44. 根据权利要求26至42中任一项所述的制剂在制备用于治疗在需要其的动物中的内部寄生虫和/或外部寄生虫的药物中的应用。

45. 根据权利要求26至42中任一项所述的制剂,用于治疗在需要其的动物中的内部寄生虫和/或外部寄生虫。

46. 一种基本上如上文参考实施例1描述的兽药制剂。

## 稳定的兽用驱虫制剂

### 技术领域

[0001] 本文中描述的是稳定的兽用驱虫制剂(配方)。更具体地,描述了包含至少一种大环内酯和左旋咪唑作为活性驱虫剂,还可选地具有至少一种苯并咪唑类驱虫药的稳定的制剂。

### 背景技术

[0002] 由寄生虫引起的疾病给农业生产造成了严重的经济损失。

[0003] 用来对付内部寄生虫的传统兽药产品通常被配制成口服施用-通常作为灌服剂(药液,drench)销售。伴随着提高农业效率并最小化劳动和动物处理的需要,已有趋势将传统口服灌服剂替换为局部施用的产品,通常被称为“浇泼(pour-on)”或“点涂(spot-on)”产品。这些产品通常作为喷雾被施用到诸如动物背部的动物皮肤区域,并且在该产品中的化合物起到转移一种或多种活性物质通过皮肤并进入动物的作用。配制这样的产品需要解决许多问题,包括:

[0004] (a)以稳定的液体形式保持该活性物质,特别是当经常在尝试温度和湿度条件下存储一段时间时;

[0005] (b)具有易于使用以及可通过现有设备局部地施用的溶液粘度并且;

[0006] (c)确保大部分的(即使不是全部的)一种或多种活性物质如所预期的穿过皮肤层;以及

[0007] (d)确保所使用的一种或多种活性物质具有所需的功效。

[0008] 鉴于驱虫活性物质的不同化学性质以及相对不相容性,制备制剂以达到上述目的可以是具有挑战性的,特别是当一种以上的活性物质被包含在制剂中时。

[0009] 出售的若干产品目前是可获得的,其包括用于局部施用的大环内酯驱虫剂。它们中的许多使用阿维菌素作为活性物质。作为基于阿维菌素的局部产品的实例包括例如由Bayer公司出品的Donaghys ProAbamec<sup>TM</sup>浇泼剂和Baymec<sup>TM</sup>。一种可替换物是由Merial Ancare公司以商品名Exodus<sup>TM</sup>销售的基于莫昔克汀(莫西菌素,moxidectin)的产品。

[0010] 已经进行了若干尝试以配制和商业化由源于不同化学类别的一种以上的活性成分组成的浇泼产品。这些产品的成功已呈差别并且只有少数被成功地商业化。一个实例是由Alleva动物健康有限公司出品的用于牛的由1%的阿维菌素和20%的左旋咪唑碱组成的产品BOSS<sup>TM</sup>浇泼剂。另一个实施是由Seneca控股有限公司出品的用于牛的由15%的奥芬哒唑和10%的左旋咪唑碱组成的组合Combination<sup>TM</sup>浇泼剂。另外两个实例是由Bayer出品的Saturn<sup>TM</sup>浇泼剂和由Merial Ancare出品的Eclipse<sup>TM</sup>浇泼剂,二者都由1%的阿维菌素和20%的左旋咪唑碱组成。

[0011] 如上所述,存在着制剂挑战。在标签化的保存期限方面该产品必须保持在说明书内。此外,基于大环内酯和左旋咪唑的产品是特别难以配制在一起的因为这两种化合物是如此的化学不相容。与需要良好疗效的更高浓度的左旋咪唑结合的这种不相容性使得许多普通的制剂途径行不通。其他的挑战是,在浇泼产品中的溶剂体系需要是对农民和动物无

刺激的或低刺激的、稳定的、无毒性的、非致癌性的。还优选的是，成品具有足够低的粘度以允许容易的剂量给药，但不是低至该制剂从动物的背部或该制剂所施用的其他区域流掉。最后，实现寄生虫的完全控制和防止任何可能的次级有害影响(诸如引起动物疾病或造成在供人食用的动物的肉或奶中残留)也是必要的。

[0012] 若干溶剂或溶剂的组合在本领域中已被描述为适于驱虫活性物质的局部转移。

[0013] 例如，W02004/089239描述了一种局部施用的驱虫制剂，其包含至少一种大环内酯和选自吡啶酮、甲噻吩嘧啶和噻吩嘧啶的至少一种化合物。这些活性物质溶解于包含异丙醇、聚乙二醇、甘油缩甲醛、C8-C10辛酸/癸酸甘油三酯、二乙二醇单乙醚、丙二醇单月桂酸酯、二甲基甲酰胺和其他化合物的非水性溶剂或溶剂混合物中。

[0014] W02008/0249153描述了一种包括在包括选自2-吡咯烷酮和液态聚乙二醇的至少一种溶剂的溶液溶剂体系中的三氯苯唑(triclabendazole)的驱虫制剂。

[0015] WO 2013/043064公开了一种阿维菌素和左旋咪唑的混合物。然而，该混合物快速地降解，并因此将该药剂保持分离状态(例如，通过一个两部分的容器)，且直至即将使用前才将其混合。

[0016] NZ248486涉及一种稳定的驱虫制剂，其包含一种基于乙二醇的溶剂连同有效量的氯氰碘柳胺和有效量的一种或多种阿弗菌素(阿维菌素, avermectins)或米尔倍霉素。优选的基于乙二醇的溶剂含有水、丙二醇、聚乙二醇或甘油缩甲醛中的至少两种。

[0017] NZ535644涉及一种左旋咪唑碱和阿维菌素的浇泼制剂，其中这两种活性物质都溶解在包含N-甲基-2-吡咯烷酮和二乙二基正丁基醚的溶剂体系中。

[0018] NZ336139描述了一种兽药组合物，其包含至少一种在性质上是亲脂性的成分、至少一种承载大部分亲脂性成分中的有机溶剂和溶解于水中的左旋咪唑。

[0019] 在NZ515772中描述了一种类似的方法，其中使用了大环内酯、左旋咪唑和苯并咪唑，其中该大环内酯溶解于有机相并且左旋咪唑和苯并咪唑承载于pH缓冲的水溶液体系中以确保左旋咪唑的稳定性。

[0020] 虽然上述溶剂可能起作用，但是存在着诸如处理问题、潜在的毒性问题和所描述的制剂可能缺乏通用性的缺陷，例如只限于使用左旋咪唑碱形式或盐形式，而不是两种形式，或者仅用一种活性物质起作用。

[0021] 如应该被理解的，虽然已经参考了局部施用的制剂，但是类似的制剂问题可能存在于通过其他途径(例如口服的或肠胃外的给药途径)的递送，并且关于上述局部给药的讨论不应视为是限制性的。此外，当一些产品存在时，包括提供改变的溶剂体系的多种驱虫活性物质的制剂可能提供了可替换的优点或至少可为公众提供一种选择。

[0022] 该制剂、方法和用途的其他方面从仅通过实施例给出的随后的描述中将变得显而易见。

## 发明内容

[0023] 本文中所述的是一种稳定的兽药制剂，其包含至少一种大环内酯和左旋咪唑作为活性驱虫剂，还可选地具有至少一种苯并咪唑类驱虫药。

[0024] 在第一方面，提供了一种兽药制剂，其在溶液中包含治疗有效量的活性物质：

[0025] (i)至少一种大环内酯驱虫化合物；以及

- [0026] (ii)左旋咪唑；
- [0027] 其中该活性物质在包含二甲基亚砜(DMSO)和至少一种保湿剂的溶剂体系中一起溶解。
- [0028] 上述制剂还可包括至少一种选自苯并咪唑类的化合物的其他驱虫活性化合物。
- [0029] 在第二方面,提供了一种兽药制剂,其在溶液中包含治疗有效量的以下活性物质:
- [0030] (i)至少一种大环内酯驱虫化合物;以及
- [0031] (ii)左旋咪唑;
- [0032] 其中所述活性物质被一起溶解在包含二甲基亚砜(DMSO)的溶剂体系中。
- [0033] 在第三方面,提供了一种稳定的兽药制剂,其包含:
- [0034] (a)按重量计0.5%至1%的至少一种大环内酯;
- [0035] (b)以左旋咪唑碱的重量计算的10-20%的左旋咪唑;以及
- [0036] (c)50-80%的二甲基亚砜。
- [0037] 在第四方面,提供了一种通过给予基本上如上所述的制剂来治疗在需要其的非人类动物中的内部的和/或外部的寄生虫的方法。
- [0038] 在第五方面,提供了基本上如上所述的制剂在制备用于治疗在需要其的动物中的内部的和/或外部的寄生虫的药物中的应用。
- [0039] 在第六方面,提供了基本上如上所述的制剂,用于治疗在需要其的动物中的内部的和/或外部的寄生虫。
- [0040] 上述制剂及其方法和用途提供了许多优点,包括在一种溶液(或悬浮液)中递送两种或多种驱虫活性物质的能力,同时当存储过一段时间还保持了制剂稳定性。具有不同活性的不同驱虫药在一次性递送中允许几类寄生虫将被靶向。可使用左旋咪唑碱或者盐。对诸如稳定剂、缓冲剂和表面活性剂的其他试剂的需要也被最小化或完全避免。此外,该制剂粘度保持在仍然可容易地通过诸如喷雾枪的传统设备来给药的水平,而不低至如果局部施用而从动物上流掉的水平。

### 具体实施方式

- [0041] 如上所述,本文中所描述的是稳定的兽药制剂,其包含至少一种大环内酯和左旋咪唑作为活性驱虫剂,还可选地具有至少一种苯并咪唑类驱虫药。
- [0042] 出于本说明书的目的,术语“约”或“大约”及其语法变体是指相对于参考的量、水平、程度、值、数、频率、百分比、量度(度量/维数,dimension)、大小、量、重量或长度变化多达如30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%的量、水平、程度、值、数、频率、百分比、量度、大小、量、重量或长度。
- [0043] 术语“基本上”或其语法变体是指至少约50%,例如75%、85%、95%或98%。
- [0044] 术语“包含”和其语法变体应具有包括的含义-即,它将被用来表示不仅包含其直接引用的所列的组分,而且还包含其他未确定的组分或元素。
- [0045] 术语“治疗(treat)”或“处理(treatment)”或其在本说明书上下文中的其他语法变体是指:预防寄生虫生长、减少寄生虫数量、杀寄生虫,杀增殖(incoming)的寄生虫幼虫、降低增殖的寄生虫幼虫的数量以及它们的组合。
- [0046] 术语“溶剂体系”或其语法变体是指一种化合物或化合物的组,该一种或多种驱虫

剂可溶解或悬浮在该化合物或化合物的组中。

[0047] 如本文所使用的术语“溶液”或其语法变体是指一种在其中基本上不存在任何微粒的液体或连续均匀的混合物,其明显不同于乳剂、分散剂和特定的胶束制剂的制剂/药剂。

[0048] 术语“非水性的”或其语法变体是指该制剂含有一种或多种溶剂并且基本上不含或完全不含水。

[0049] 术语“悬浮液”或其语法变体是指悬浮在液体溶液中的微粒。

[0050] 术语“治疗有效量”或其语法变体,关于本文中所述的组合物的量或剂量,指的是足以引起寄生虫治疗效果的组合物的量。

[0051] 术语“稳定的”或其语法变体是指当存储过一段时间时,该制剂中活性剂或药剂的浓度保持在基本上相同的浓度。

[0052] 术语“保湿剂”或其语法变体是指通过吸收吸引和保持水分的吸湿性物质。

[0053] 在第一方面,提供了一种兽药制剂,其在溶液中包含治疗有效量的活性物质:

[0054] (i)至少一种大环内酯驱虫化合物;以及

[0055] (ii)左旋咪唑;

[0056] 其中所述活性物质在包含二甲基亚砷(DMSO)和至少一种保湿剂的溶剂体系中一起溶解。

[0057] 在上述制剂中使用的溶剂体系可以是非水性的。在一种实施方式中,该溶剂体系至少在制备时不含水。在本发明人的经验中,使用非水性的溶剂体系似乎避免了在水性溶液中 大环内酯和左旋咪唑之间的不相容的问题,诸如活性物质的亲脂性和亲水性以及pH挑战。

[0058] 该制剂可包含按重量计大约0.5或0.6或0.7或0.8或0.9或1.0或1.1或1.2或1.3或1.4或1.5或1.6或1.7或1.8或1.9或2.0%的至少一种大环内酯化合物。该制剂可包含按重量计大约0.5至2.0%的大环内酯。在一种实施方式中,该制剂可包含按重量计大约0.5至1.0%的大环内酯。该大环内酯化合物可选自阿弗菌素、米尔倍霉素和它们的组合。该阿弗菌素可自由以下组成的组:伊维菌素、阿巴美汀、多拉克汀、西地可汀(cydectin)、埃玛菌素、司拉克汀、莫昔克汀以及它们的组合。该米尔倍霉素可以是莫昔克汀。在一种实施方式中,该大环内酯可以是阿维菌素(阿巴汀)。

[0059] 该制剂可包含以左旋咪唑碱重量计算的大约10或11或12或13或14或15或16或17或18或19或20或21或22或23或24或25%的左旋咪唑。该制剂可包含以左旋咪唑碱重量计算的大约10至25%的左旋咪唑。在一种实施方式中,该制剂可包含以左旋咪唑碱重量计算的大约10-20%的左旋咪唑。该左旋咪唑可以是碱的形式或者离子的形式。该离子的形式可以是盐酸盐的形式。本发明人发现,不同于要求一种形式或另一种形式的大多数其他产品,可以使用任何一种形式。这允许本文所描述的制剂比许多本领域产品更通用,因为左旋咪唑的任一种形式可被使用,而不影响稳定性或功效。

[0060] 二甲基亚砷(本文中也称作DMSO)可以以按重量计大约50或55或60或65或70或75或80%的浓度存在于该制剂中。DMSO可以以按重量计大约50至80%的浓度存在。在一种实施方式中,DMSO可以以按重量计大约60至70%的浓度存在。

[0061] DMSO是在包括蔬菜、水果、谷物和动物产品的许多产品中天然存在的化学物质。治



疗的兴趣始于1963年,当时DMSO被报道为经皮肤渗透并产生镇痛作用、减少疼痛和促进组织愈合。在人类医学中,DMSO局部地用于减少疼痛以及伤口、烧伤以及肌肉和骨骼损伤的愈合的速度。它还可用来局部地治疗或解决病症的症状(诸如头痛、炎症、类风湿关节炎、白内障和青光眼)。DMSO还可静脉地用于治疗膀胱感染和慢性炎性膀胱疾病。

[0062] 美国食品和药物监督管理局(FDA)已经批准某些DMSO产品放置于膀胱内以治疗慢性炎性膀胱疾病的症状。DMSO还用作除草剂、杀真菌剂、抗生素和植物激素的溶剂。根据美国化学会(年会,八月20至24日2000年,华盛顿特区),DMSO的最显著的特性之一是它的低毒性。环保局将DMSO描述为对环境相容的,归类为“实际无毒的”。

[0063] 就三种动物物种的LD50文献平均值而言,DMSO的急性口服毒性由于种间推断和其他检测不确定性而被转化为人类相当的DMSO的急性口服毒性以磅计具有的安全系数是10。

[0064] 可得出两个结论:

[0065] • 杀死50%的摄取DMSO的那些人(LD50)所需的DMSO的人口服剂量是相当高的;以及

[0066] • DMSO比N-甲基吡咯烷酮安全大约5倍,其是在其他上面描述的和商业化的驱虫局部制剂中使用的主要溶剂中的一种。

[0067] 以另一种方式表达,在兽药制剂中DMSO的使用可能比使用在兽药制剂中所使用的其他溶剂的现有制剂是更安全的用于动物和人类处理。因此DMSO表现为对于动物给药和人类处理都非常有用的可替换的溶剂,然而据本发明人所知,在驱虫局部递送中的使用尚未被探究。

[0068] 基于本发明人的工作,对于驱虫化合物使用DMSO所导致的若干意想不到的好处直至到由本发明人测试才明显起来。

[0069] 一个意想不到的发现是,DMSO允许来自不同活性类别的和被溶解在一起经常不相容的多种驱虫化合物,并且避免了与这样的混合物有关的问题。具体地,本发明人发现制剂可以由至少大环内酯和左旋咪唑的混合来制备。

[0070] 还意外地发现,上述的溶剂体系允许使用左旋咪唑碱或盐的形式,例如盐酸的形式,而不会影响最终产品的稳定性或功效。现有技术趋向偏离这样容易的相容,其中可能需要特定的化学形式(碱或盐)以便为延长的时间段提供稳定的制剂,特别是其中使用了缓冲剂或稳定剂。

[0071] 关于稳定性,本发明人测试了所生产的制剂,并发现其在尝试温度和湿度中对于延长的时间段保持稳定。本发明人发现,该制剂在至少两周的54°C和50%湿度的加速老化条件下是稳定的。该结果是出乎意料的,因为现有技术教导了不同类别的驱虫剂之间的相容性问题,特别是左旋咪唑当在潮湿条件下时容易减少浓度。此外,DMSO不表现为必然具有所发现的提高的稳定性的溶剂。对于所注意到的意外的稳定性一种可能性是,DMSO是高度吸湿的并且能够吸收高达30%的水分,因此该制剂作为一个整体表现为更适应暴露于潮湿。

[0072] 正如上所述,该制剂还可包括至少一种保湿剂。所选的一种或多种保湿剂还可以基于具有溶剂性质并且对于动物皮肤是生理上可接受的来选择。一种或多种保湿剂可被增加至体积100%。在所选择的实施方式中,一种或多种保湿剂可以以按重量计大约5或6或7或8或9、10或11或12或13或14或15或16或17或18或19或20%的浓度被加入。所使用的一种

或多种保湿剂的选择可以部分地由它们的有效性决定,也可由它们对于处理和对于施用该制剂的动物的安全性决定。一般公认安全(GRAS)批准的保湿剂可能是特别有用的。在已选择的实施方式中,至少一种保湿剂可选自:丙二醇、己二醇、丁二醇、至少一种糖醇化合物以及它们的组合。该糖醇可选自:甘油、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇以及它们的组合。在已选择的实施方式中,至少一种保湿剂可以是以大约10:1至6:1w/w(丙二醇比山梨醇/甘油)的比例的丙二醇与山梨醇或者甘油的混合物。在一种实施方式中,该保湿剂可以是丙二醇。在所述的制剂的情况下,丙二醇具有除了包括用作溶剂、用作防腐剂以及是GRAS批准的仅仅是保湿剂的性质以外的多种有用的性质。这样的保湿剂还可具有润肤特性。此外,这样的保湿剂可通过在给药部位防止皮肤干燥而起到协助作用。

[0073] 以上所描述的制剂还可包括选自苯并咪唑类化合物的至少一种其他的驱虫活性化合物。当存在时,一种或多种苯并咪唑化合物可以以按重量计大约4或5或6或7或8或9或10或11或12或13或14或15或16或17或18或19或20%的浓度存在。该苯并咪唑可以以大约4至20%的浓度存在。在一种实施方式中,该制剂可包括按重量计大约15%的苯并咪唑。这种活性物质的实例可包括:阿苯达唑、奥芬哒唑、芬苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑、三氯苯达唑、氟苯咪唑以及它们的组合。本发明人的经验是,当一种或多种苯并咪唑被加入到上述溶液中时,该制剂变成悬浮液(非水性的)。本发明人已发现,通常与其他活性物质不相容的苯并咪唑在此情况下与其他已溶解的活性物质一起置于悬浮液中。此外,一种或多种苯并咪唑化合物对产品的稳定性以及给药、向动物递送有效剂量而在该动物的肉或奶中不留下残留物不产生影响。本发明人发现,不像许多现有技术的制剂,苯并咪唑可直接被加入到左旋咪唑和大环内酯溶液中,从而形成悬浮液而不改变制剂稳定性或其他处理特性。DMSO的存在可能有助于使一种或多种苯并咪唑化合物相容。在本发明人的经验中,DMSO还作为用于苯并咪唑驱虫药的有效载体,从而以提供控制内部寄生虫所需的治疗有效的浓度促进它们的经皮吸收。

[0074] 在包括一种或多种苯并咪唑化合物的情况下,该制剂可进一步包含一种或多种分散剂和/或悬浮剂。以实例的方式,膨润土可被用作分散剂/悬浮剂。可使用的其他化合物包括甘油棕榈硬脂酸盐(palmistearate)、黄原胶和胶态二氧化硅。其中,使用了分散剂/悬浮剂。该浓度可以是大约0.1%。

[0075] 该产品可以包括在溶剂体系中是可溶的其他药物或其他补充剂。该药物或补充剂可以包括物质(诸如驱虫剂、维生素、抗原、疫苗、微量矿物质和/或维生素补充剂)和可能对促进动物的健康是有用的其他物质。所使用的矿物质可以选自以下一种或多种源:钴、铜、碘、硒和锌。所观察到的相容性也延伸到使用其他试剂,正如可能被理解的,例如在一次性给药多种活性物质对通过一次性给药而不是多次性给药来减少劳动力可能是有用的。

[0076] 可以可选地加入诸如缓冲剂、稳定剂和防腐剂的另外的化合物,然而在本发明人的经验中,这些不是必不可少的。还令人惊讶地发现,作为该溶剂体系的一部分的DMSO的使用显著降低了成品的成本。这是因为,DMSO似乎消除了或至少显著减少了对在现有技术制剂中通常使用的另外的化合物的需要,包括(但不限于):缓冲剂、稳定剂和防腐剂。在本发明人的经验中,可以在不使用缓冲剂、稳定剂和防腐剂的情况下制造如上所述的制剂并仍然具有非常可接受的稳定性和效力的性质。当使用时,该缓冲剂、稳定剂和防腐剂以按重量计该制剂的大约0.1或0.5或1.0或1.5或2.0%的浓度存在。该浓度可以是按重量计0.1至

2.0%。

[0077] 虽然不是必需的,但是该产品还可以包括一种或多种赋形剂。可以加入的赋形剂的实例包括染料、防腐剂、增稠剂和缓冲剂。

[0078] 上述制剂的另一优点是,粘度保持在足够低的水平,以允许当给药时活性物质的吸收以及在现有的应用设备中的使用。另外,该粘度不会如此低以致该制剂从施用区域流掉。该制剂的预期粘度很可能会经历大范围的变化,因为该制剂组分可能影响粘度,并且环境温度也可能影响粘度。在一种实施方式中,该粘度可以是大约1.0或2.5或5.0或7.5或10或25或50或75或100或150或200或250或300或350或400或450或500或550或600或650或700或750或800或850或900或950或1000或1250或1500或1750或2000或2250或2500或2750或3000或3200cP。在一种实施方式中,该粘度可从1.0变化到3200cP。在一种实施方式中,该粘度可从250变化到2500cP。本发明人已经发现,本文所述的制剂是易于处理的,诸如当浇注制剂(浇泼透皮递送)时,或当以点涂的形式递送时。更低的粘度和低剪切速率意味着在制造期间更少的能量输入且需要更少的力来给予该制剂以及对所需剂量更准确的测量的更容易的混合。必须施加大量的能量,以便混合该制剂或者浇泼/点涂给药可能是不理想的,因为除了已增加的劳动力或能源成本,混合可能不是如所期望的那样完全。特别是在低能量输入时更低的粘度可能是有用的。

[0079] 上述制剂可以进一步包括按重量计0.25或0.5或0.75或1.0或1.25或1.5%的至少一种表面活性剂和/或润湿剂。该表面活性剂/润湿剂可以以按重量计0.25至1.5%的浓度存在。在一种实施方式中,该表面活性剂/润湿剂可以以按重量计0.25至1.0%的浓度存在。可能使用的表面活性剂/润湿剂的实例包括吐温80和/或EO/PO嵌段共聚物。

[0080] 在第二方面,提供了一种兽药制剂,其在溶液中包含治疗有效量的以下活性物质:

[0081] (i)至少一种大环内酯驱虫化合物;以及

[0082] (ii)左旋咪唑;

[0083] 其中该活性物质在包含二甲基亚砜(DMSO)的溶剂体系中一起溶解。

[0084] 在第三方面,提供了一种以溶液形式的稳定的兽药制剂,其包括:

[0085] (a)按重量计0.5至1%的至少一种大环内酯;

[0086] (b)以左旋咪唑碱的重量计算的10-20%的左旋咪唑;以及

[0087] (c)50-80%的二甲基亚砜。

[0088] 如上所述,上述制剂还在悬浮液中包括至少一种苯并咪唑类驱虫药。

[0089] 下面的制剂的实例特别适于局部/经皮给药。这是因为它们或者是一种低粘度溶液或者是具有足够的透皮渗透以至于能够穿过真皮层的悬浮液。在一种实施方式中,上述制剂可以以用于对动物的皮肤和毛皮或毛发给药的浇泼或点涂产品出售。尽管以上所述,所描述的制剂也可口服或肠胃外给药,并且关于局部应用的上面的描述不应视为是限制性的。

[0090] 该活性化合物的上述剂量率是广泛地基于每千克动物的活重的施用率。该目的是治疗正如本文所定义的动物,是指:预防寄生虫生长、减少寄生虫数、杀寄生虫、杀增殖的寄生虫幼虫、降低增殖的寄生虫幼虫的数量以及它们的组合。正如应当理解的,该剂量率可能取决于许多因素(诸如动物物种、动物代谢,诸如现有寄生虫饱和/loading)与预防相比的特定动物因素等)而变化。鉴于潜在剂量的上述广泛变化,所包括的活性物质的上述浓度不

应视为是限制性的,并且可使用其他速率或剂量。

[0091] 在第四方面,提供了一种通过给予基本上如上所述的制剂来治疗在需要其的非人类动物中的内部的和/或外部的寄生虫的方法。

[0092] 在第五方面,提供了基本上如上所述的制剂在制备用于治疗在需要其的动物中的内部的和/或外部的寄生虫的药物中的使用。

[0093] 在第六方面,提供了基本上如上所述的制剂,用于治疗在需要其的动物中的内部的和/或外部的寄生虫。

[0094] 该制剂可能是具有驱虫活性的所针对的寄生虫包括内生寄生虫和外生寄生虫。在一种实施方式中,所治疗的寄生虫可包括:Haemonchus属、奥斯特线虫属、毛圆属、Cooperia属、细颈线虫属、夏伯特属(*Chabertia* spp.)、食道口属、鞭虫属、圆线虫属、仰口属、发情期属、反刍兽网尾线虫(*Dictycaulus* spp.)、片吸虫属和Monezia属。

[0095] 该动物可是非人类动物。该动物可能是牛、羊、鹿、猪、犬科动物属或猫科动物属。该动物可能是奶牛、食用牛、小牛、绵羊或羔羊。但是此列表不应被视为限制性的,因为该制剂可能对各种动物有效。

[0096] 无论给药途径如何,一旦给药,该剂量的动力学与具有该动物的血流中的驱虫浓度的初始尖峰(持续高达24小时,随后伴随着时间溶度逐渐降低)的口服灌药制剂的动力学可能是相等的。据预计,所有痕量的该驱虫药将在给药后的最多两周内消失。

[0097] 上述制剂及其方法和用途提供了许多优点,包括在一种溶液(或悬浮液)中递送两种或更多种驱虫活性物质的能力,同时当存储过一段时间还保持了制剂稳定性。具有不同活性的不同驱虫药的一次性递送允许了几类寄生虫将被靶向。可使用左旋咪唑碱或者盐。对其他试剂(诸如稳定剂、缓冲剂和表面活性剂)的需要也被最小化或完全避免。此外,该制剂的粘度保持在仍然可容易地通过诸如喷雾枪的传统设备来给药的水平,但并不低至如果局部施用而从动物流掉。

[0098] 上述实施方式也可被广泛地描述为特点在于本申请的说明书单独地或共同地提及的或显示出的部分、元素和特征,以及任何两种或更多种以上所述部分、元素或特征的任意或所有组合。

[0099] 此外,当在本文中提及具有本发明所涉及领域中公知的等同物的特定整体时,这种公知的等同物被认为在本文中并入作为单独阐述。

[0100] 实施例

[0101] 上述的制剂、方法和用途现在通过参考具体实施例来说明。

[0102] 实施例1

[0103] 描述了实施例制剂用作浇泼透皮产品。

[0104]

制剂/特征/化合物	制剂						
	1	2	3	4	5	6	7
施用率	1ml/ 20kg 活重	1ml/ 20kg 活重	1ml/ 20kg 活重	1ml/ 10kg 活重	1ml/ 10kg 活重	1ml/ 10kg 活重	1ml/ 20kg 活重
阿维菌素	1%	-	1%	0.5%	0.5%	0.5%	1%
伊维菌素	-	1%	-	-	-	-	-
左旋咪唑碱	20%	20%	-	10%	-	-	20%
左旋咪唑HCL	-	-	21%	-	10.5%	10.5%	-
阿苯达唑	-	-	-	15%	-	-	-
奥芬哒唑	-	-	-	-	15%	-	-
芬苯达唑	-	-	-	-	-	15%	-
DMSO	60%	60%	70%	60%	65%	65%	60%
EO/PO嵌段共聚物	0.5%	0.25%	-	-	1%	1%	0.5%
山梨糖醇	-	10%	-	-	-	-	至体积, 100%

[0105]

吐温 80	-	-	0.75%	0.5%	-	-	-
膨润土	-	-	-	0.1%	0.1%	0.1%	-
维生素 E	-	-	-	-	5%	-	-
丙二醇	至体积, 100%	至体积, 100%	至体积, 100%	至体积, 100%	至体积, 100%	至体积, 100%	-

[0106] 实施例2

[0107] 完成了一个实验以证实该制剂的稳定性。

[0108] 两个样品被制备,并且当经受长时间的高湿度条件和高温时被测试以证实该制剂的稳定性。

[0109] 代表性的样品为上述实施例1中的制剂1(样品1),并且作为基准制剂,使用一种更传统的溶剂(其中使用了相同的成分,除了DMSO被2-吡咯烷酮替代)制备了第二个比较样品(样品2)。

[0110] 样品在54℃、50%的湿度下存储14天。正如可理解的,这表示非常有挑战性的条件,并且是加速老化的明确代表。

[0111] 结果发现,样品1没有经历显著的降解。该制剂保持为溶液,并且两种活性成分(阿维菌素和左旋咪唑)的浓度基于初始活性成分浓度所计算对于阿维菌素仅降低了0.25%且对于左旋咪唑降低了1%。这是在可允许的标签变化内,并且疗效的明显差异将不会由这种变化而预期。相比之下,样品2是更不稳定的,伴随着基于初始浓度所计算的左旋咪唑的浓度降低了3.5%,这一点是更难以接受的。对于样品2阿维菌素没有显示出显著的变化,仅降低了初始浓度的0.24%。

[0112] 基于上述比较,含有DMSO的上面所描述的制剂是稳定的,并且至少对于左旋咪唑是稳定的,所描述的制剂也可提供优于现有技术的制剂的优越的稳定性。

[0113] 已经仅通过实施例的方式描述了该制剂、方法和用途的方面,并且应该理解的是,在不脱离本文权利要求的范围的情况下可对其进行修改和增加。