



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 694 32 982 T2 2004.04.15

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 697 814 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 694 32 982.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US94/04664

(96) Europäisches Aktenzeichen: 94 917 274.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 94/026113

(86) PCT-Anmeldetag: 28.04.1994

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 24.11.1994

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 28.02.1996

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 30.07.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.04.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A01N 43/90

A61K 9/00

(30) Unionspriorität:

59787 10.05.1993 US

59699 10.05.1993 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., US

(72) Erfinder:

CHOI, Hoo-Kyun, Blue Bell, US; WILLIAMS, B., James, Lansdale, US

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81679 München

(54) Bezeichnung: POUR-ON FORMULIERUNG ENTHALTEND POLYMERISCHE MATERIAL, GLYKOLE UND GLYZERIDEN

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 eingereicht, 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

### TITEL DER ERFINDUNG

[0001] POUR-ON-FORMULIERUNGEN, DIE POLYMERES MATERIAL, GLYCOLE UND GLYCERIDE ENT- HALTEN

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Avermectin-Verbindungsreihen sind wirksame anthelmintische und antiparasitäre Mittel gegen innere und äußere Parasiten. Die Naturprodukt-Avermectine sind in der US 4 310 519 von Albers-Schonberg et. al. und die 22,23-Dihydroavermectinverbindungen von Chabala et al. in der US 4 199 569 offenbart. Die Verabreichung der Avermectinverbindungen erfolgt oral, parenteral oder topisch.

[0003] Die herkömmlichen topischen Formulierungen stellen gegen Ektoparasiten, insbesondere gegen Chorioptes, Flöhe und Zecken, keine annehmbare Wirksamkeit zur Verfügung. Oft versagen diese Formulierungen, da ihnen eine länger anhaltende Wirksamkeit fehlt. Die Tiere werden nach der Behandlung mit den oben genannten Formulierungen leicht erneut von Flöhen, Zecken und dergleichen befallen, indem sie ganz einfach an eine flohverseuchte Umgebung zurückkehren. Darüber hinaus erwiesen sich topische Formulierungen von derzeit erhältlichen Medikamenten als wirkungslos gegen Endoparasiten, wie z. B. Herzwürmer und Nematoden.

[0004] In der Haustierpflegeindustrie ist bekannt, daß durch Einbau eines Insektizids in ein polymeres System eine fortwährende Freisetzung des Insektizids erreicht wird. Herkömmliche Formulierungen auf Polymerbasis beruhen jedoch auf der Verdampfung der Wirkverbindungen, was bedeutet, daß diese Art von System für nicht-verdampfbare Arzneistoffe nicht anwendbar ist. Siehe die US-Patente Nr. 3 852 416 und 4 172 904. Zusätzlich erfordern herkömmliche Formulierungen aktueller Medikamente eine Wartezeit von einigen Wochen nach der Anwendung der Wirkverbindung, bevor Milch von Milchvieh zum menschlichen Verzehr gewonnen werden kann.

### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0005] Diese Erfindung betrifft topische Avermectin-Pour-On-Formulierungen, die sowohl Ektoparasiten, insbesondere Chorioptes, Flöhe und Zecken, als auch Endoparasiten, insbesondere Herzwürmer und Nematoden, von Tieren wie Rindern, Schweinen usw., insbesondere Heimtieren wie Katzen und Hunde, über einen längeren Zeitraum bis zu vollen vier Wochen wirksam beseitigen. Die vorliegenden Formulierungen stellen unerwarteterweise auch eine Wartezeit für Milch von Milchvieh für topisch verabreichte Antiparasitika von null zur Verfügung. Die Formulierungen werden unter Verwendung von Lösungsmitteln, wie z. B. Wasser, Alkoholen wie Ethanol, Methanol, Isopropanol und dergleichen, Propylenglycolestern, Glyceriden oder deren Derivate, als Träger hergestellt.

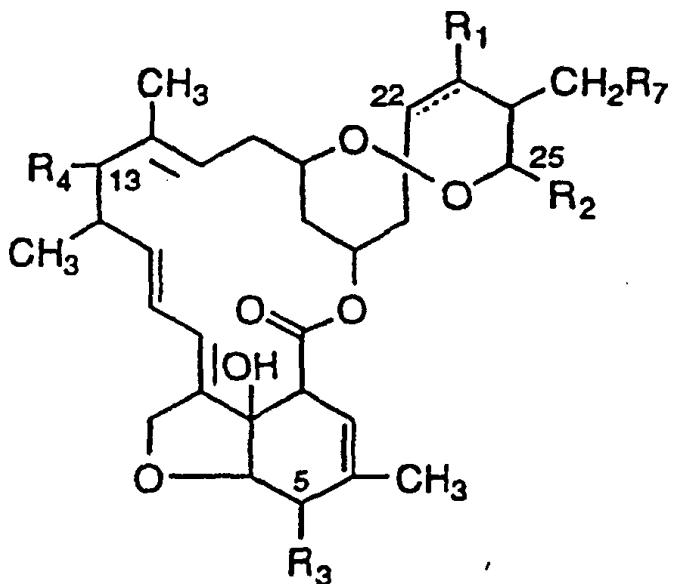
[0006] Die Formulierungen können zusätzlich zum Avermectin-Wirkstoff und zum Lösungsmittel ein Polymer, wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, enthalten. Der Arzneistoff wird mit Hilfe des Polymers, welches nach dem Auftrag auf der Hautoberfläche verbleibt, nachdem die Lösungsmittel verdampft sind, an die Haut gebunden. Somit ist es ein Ziel dieser Erfindung, eine solche ektoparasitäre und endoparasitäre Wirksamkeit zu beschreiben. Ein weiteres Ziel ist es; die Avermectinverbindungen zu beschreiben, die in der Formulierung eingesetzt werden können. Noch ein weiteres Ziel ist es, zu beschreiben, wie die Konzentration der Wirkverbindung in der Milch von Milchvieh unterhalb eines Konzentrationswertes gehalten wird, der eine Wartezeit von null für den menschlichen Verzehr ergibt. Noch ein weiteres Ziel ist es, zu beschreiben, wie die längere Wirksamkeit gegen Zecken, Flöhe und Herzwürmer erreicht wird. Weitere Ziele werden nach dem Studium der folgenden Beschreibung offensichtlich werden.

### BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

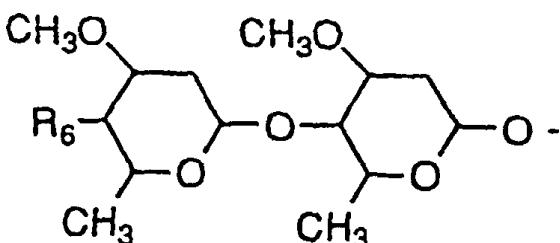
[0007] Diese Erfindung besteht aus einer topischen Formulierung aus einem Glycerid, Glycol oder einem Derivat davon und einer Avermectinverbindung, von der gefunden wurde, daß sie sowohl Ektoparasiten als auch Endoparasiten wirksam beseitigt. Die Formulierung enthält zusätzlich zum Glycerid, Glycol oder zu einem Derivat davon und zum Avermectin auch ein Antioxidationsmittel, wie z. B. BHA, BHT und dergleichen, und kann gegebenenfalls Additive, wie z. B. Crodamol CAP<sup>TM</sup>, Glycerinformal, Tween 80<sup>TM</sup> und dergleichen, ein Lösungsmittelgemisch aus Wasser und/oder Lösungsmitteln mit relativem hohem Dampfdruck, wie z. B. Ethanol, Methanol, Isopropanol und dergleichen, und ein polymeres Material, wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol und dergleichen, enthalten.

[0008] Die in den vorliegenden Formulierungen verwendeten Avermectinverbindungen haben die folgende

allgemeine Struktur:



wobei die gestrichelte Linie eine Einfach- oder eine Doppelbindung in der 22, 23-Stellung bedeutet,  
 R, Wasserstoff oder Hydroxy ist, mit der Maßgabe, daß R<sub>1</sub> nur vorhanden ist, wenn die gestrichelte Linie eine  
 Einfachbindung bedeutet,  
 R<sub>2</sub> Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6  
 Kohlenstoffatomen ist,  
 R<sub>3</sub> Hydroxy, Methoxy oder =NOR<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist,  
 R<sub>1</sub> Wasserstoff, Hydroxy oder Niedrigalkyl ist und .  
 R<sub>4</sub> Wasserstoff, Hydroxy, C(1-6)-Polyalkoxy oder



ist, wobei R<sub>6</sub> Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamino ist.

[0009] Die Bezeichnung "Niedrigalkyl", wenn sie in der vorliegenden Anmeldung verwendet wird, soll diejenigen Alkylgruppen mit entweder gerader oder verzweigter Kette bedeuten, die 1-5 Kohlenstoffatome besitzen. Beispiele für solche Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, Pentyl und dergleichen.

[0010] Die Bezeichnung "Niedrigalkanoyl" soll diejenigen Alkanoylgruppen umfassen, die ein bis fünf Kohlenstoffatome entweder in einer geraden oder in einer verzweigten Kette enthalten. Beispiele für solche Alkanoylgruppen sind Formyl, Acetyl, Propenyl, Butyryl, Valeryl und dergleichen.

[0011] Die Bezeichnung "Halogen" soll die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom und Iod umfassen.

[0012] Die Bezeichnung "Polyalkoxy" soll Methoxymethoxy, 2-Methoxyethoxy, (2-Methoxyethoxy)methoxy, [2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]methoxy und dergleichen umfassen.

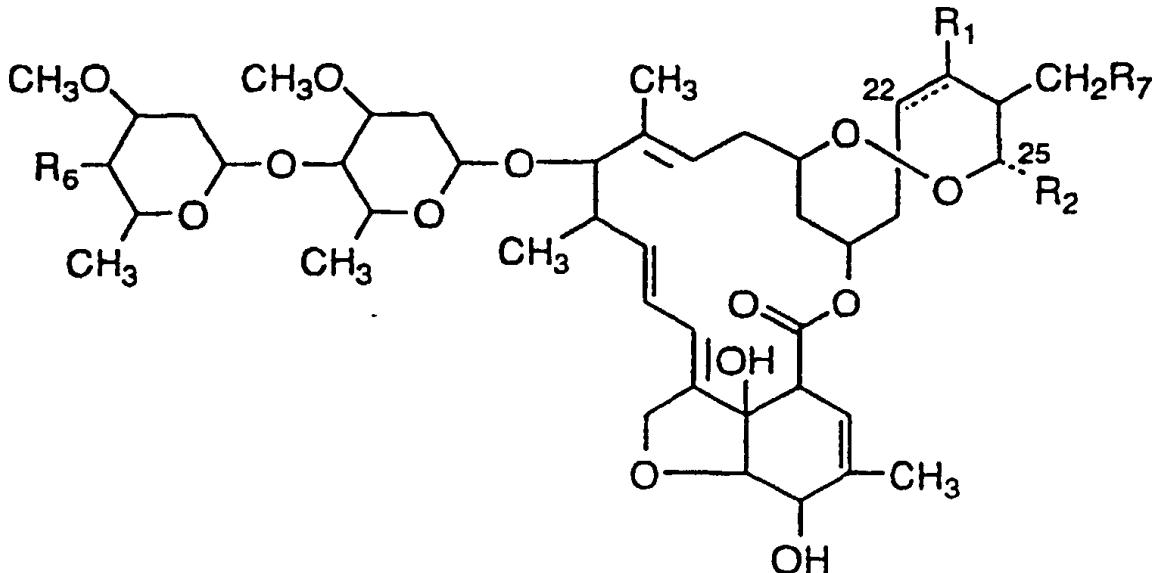
[0013] Eine verwandte Familie von Naturprodukten, die ebenfalls bei der vorliegenden Erfindung geeignet ist, ist als die Milbemycine bekannt. Die Milbemycine haben die gleichen makrocyclischen Ringstrukturen wie die Avermectine, sie besitzen jedoch keine Substitution in der 13-Stellung (R<sub>4</sub> = Wasserstoff) und besitzen eine Methyl- oder Ethylgruppe in der 25-Stellung (R<sub>2</sub> = Methyl oder Ether, anstatt Isopropyl oder sek.-Butyl, wie bei den Avermeetinen). Die Milbemycine und die für ihre Herstellung verwendeten Fermentationsbedingungen sind in dem US-Patent Nr. 3 950 360 beschrieben. Nahe verwandte 13-Desoxyavermectinaglycone werden durch chemische Modifizierung der natürlichen Avermectine hergestellt und sind in dem US-Patent Nr. 4 173 571 beschrieben worden.

[0014] Eine bevorzugte Ausführungsform (E1) dieser Erfindung besteht aus einer topischen Pour-On-Formulierung aus einem Glycerid, Glycol oder einem Derivat davon als Träger und einer Avermectinverbindung, von der gefunden wurde, daß sie sowohl Ektoparasiten, insbesondere Chorioptes, als auch Endoparasiten wirksam beseitigt, während sie gleichzeitig die Konzentration der Wirkverbindung in der Milch von Milchvieh unter-

halb eines geeigneten Konzentrationswerts für den menschlichen Verzehr hält, um eine Wartezeit für Milch von null für topisch angewandte Endektozide zu ergeben [die Milchkonzentration von 4"-Acetylamino-4"-desoxyvermectin B1 (L-653 648) für eine Milchwartezeit von null beträgt 48 ng/ml].

[0015] Die Träger sind Oleylalkohol, Propylenglycol und dessen Ester, wie z. B. Propylendicaprylat/dicaprat, Propylenglycollaurat und dergleichen, Glycoether, wie z. B. Diethylenglycolmonoethylether, Diethylenglycol-monobutylether, Diethylenglycoldiethylether und dergleichen, und Glyceride, wie z. B. PEG-6-Capryl/Caprintriglycerid, Capryl/Caprindiglycerlysuccinat, polyglycolysierte Glyceride und dergleichen, vorzugsweise Propylencaprylat/caprat oder Caprylat/Capratglycerid, und sind erhältlich unter Markennamen wie Miglyol 810, 812, 818, 829 und 840, Softigen und Labrasol®. Das (/) in Propylendicaprylat/dicaprat und PEG-6-Capryl/-Caprintriglyceride bedeutet eine Mischung aus den zwei Komponenten in einem Verhältnis von 65–80/15–30.

[0016] Die obigen Träger verleihen der Formulierung eine gute Penetration und Verteilbarkeit der Wirkverbindung selbst bei kalten Temperaturen. Die bevorzugten Avermectinverbindungen von E1 haben die folgende Strukturformel:



wobei die gestrichelte Linie eine Einfachbindung bedeutet, R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, R<sub>2</sub> Isopropyl von sek.-Butyl ist, R<sub>6</sub> Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamino ist und R, Wasserstoff, Hydroxy oder Niedrigalkyl ist.

[0017] Beispiele für bevorzugte Verbindungen der vorliegenden E1-Formulierung sind:

4"-Ketoavermectin B1,  
 4"-Ketoavermectin B2,  
 4"-Keto-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Keto-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-aminoavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-aminoavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-amino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-amino-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-acetylaminoavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-acetylaminoavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-acetylamino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-acetylamino-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylaminoavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylaminoavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylamino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylamino-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-p-chlorbenzolsulfonylamino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-p-chlorbenzolsulfonylamino-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"- (2-methylbenzolsulfonylamino)avermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"- (2-methylbenzolsulfonylamino)avermectin B2.

[0018] Die "b"-Verbindungen, diejenigen mit einer 25-Isopropylgruppe, liegen nicht notwendigerweise getrennt von den entsprechenden "a"-Verbindungen mit einer 25-sek.-Butylgruppe vor, und die Verbindungen werden im allgemeinen als Mischungen aus den zwei Verbindungen isoliert, welche aus wenigstens 80% der sek.-Butylverbindung und nicht mehr als 20% der Isopropylverbindung bestehen. Daher sollen Hinweise auf

"a"-Verbindungen, wie z. B. B1a, A1a und dergleichen, in der vorliegenden Anmeldung so interpretiert werden, daß sie tatsächlich einen bestimmten Teil der entsprechenden "b"-Verbindung enthalten. Alternativ erfolgt diese Darstellung einer Mischung manchmal durch Hinweis auf die B1- oder B2-Verbindungen oder durch Trennung der "a"-Verbindung von der "b"-Verbindung durch einen Schrägstrich (/), wie z. B. B1a/B1b, B2a/B2b und dergleichen. Zusätzlich können die Produkte von Syntheseverfahren, wie z. B. der Racemisierung oder Epimerisierung, welches Verfahren sind, die den Fachleuten bekannt sind, eine Mischung aus Stereoisomeren sein. Insbesondere können die Stereoisomere in den 13- und 23-Stellungen entweder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -orientiert sein, was jene Gruppen bedeutet, die unterhalb bzw. oberhalb der allgemeinen Molekülebene liegen. In jedem Fall und in anderen Stellungen im Moleküs sollen sowohl die  $\alpha$ - als auch die  $\beta$ -Konfigurationen vom Umfang dieser Erfindung umfaßt sein.

[0019] Bei den topischen Formen der Avermectinformulierung ist es nicht gelungen, eine Formulierung zur Verfügung zu stellen, die eine annehmbare Wirksamkeit gegen Ektoparasiten, insbesondere Chorioptes, zur Verfügung stellt. Zusätzlich stellen die derzeit verfügbaren topischen Formulierungen keine Wartezeit für Milch von null bei der Anwendung von Endektoziden zur Verfügung, was die Verwendung solcher Verbindungen bei milchproduzierenden Tieren ausschließt.

[0020] Die E1 der vorliegenden Erfindung liefert die Vorteile einer topischen Pour-On-Formulierung, welche für das Tier eine wirksame Behandlung und einen wirksamen Schutz gegen Endoparasiten und Ektoparasiten, insbesondere Chorioptes, ergibt und gleichzeitig die Konzentration der Wirkverbindung in der Milch von Milchvieh unterhalb einer für den menschlichen Verzehr sicheren Konzentration hält. Zusätzliche Vorteile dieser Erfindung sind, daß die Formulierung nichtentzündlich ist, durch Regen nicht einfach abgewaschen werden kann, eine gute Verteilbarkeit und Anwendbarkeit bei kalten Temperaturen besitzt und eine gute Verträglichkeit mit derzeit erhältlichen Dosiervorrichtungen besitzt.

[0021] Die E1 kann die Avermectinverbindung und den Glycol- oder Glycerid-Träger als die einzigen Bestandteile enthalten. Die Formulierungen werden im allgemeinen hergestellt, um eine sichere und wirksame Menge von 0,005 bis 10 Gew.-% der Avermectinkomponente, besonders bevorzugt 0,01 bis 5 Gew.-%, zuzuführen. Besonders bevorzugt wird eine Formulierung eingesetzt, die etwa 0,5% des Avermectins enthält. Bei einem bevorzugten Dosisvolumen von etwa 5 ml zur Behandlung eines Tierkörpergewichts von 50 kg enthält die Formulierung 1,0 bis 50 mg Avermectinverbindung pro ml Lösung. Der Glycol- oder Glyceridträger wird zu der Formulierung in einer Menge von 40 bis 100 Q. S. Vol./Vol. (Q. S. = die Menge, die notwendig ist, um insgesamt 100 Vol./Vol. zu erreichen) zugegeben.

[0022] Die bevorzugteste Formulierung für E1 enthält zusätzlich zum Glycol, Glycerid oder zu den Derivaten davon und zur Avermectinverbindung auch ein Antioxidationsmittel, wie z. B. Propylgallat, BHA (butyliertes Hydroxyanisol), BHT (butyliertes Hydroxytoluol)-Monothioglycerin und dergleichen, vorzugsweise BHT. Die Antioxidationsmittel werden im allgemeinen in Mengen von 0,005 bis 1,0% (Gew./Vol.) zu der Formulierung hinzugegeben. Additive, wie z. B. Crodamol<sup>TM</sup> CAP, Glycerinformal, Tween-80-Propylenglycol und dergleichen, vorzugsweise Crodamol<sup>TM</sup> CAP, können ebenfalls verwendet werden. Die Additive werden im allgemeinen in Volumen von bis zu 60% des Volumens des Glycol- oder Glyceridträgers, vorzugsweise bis zu 40% des Trägervolumens, zugegeben.

[0023] E1 wird durch Auflösen der Avermectinverbindung in etwa 50–100% des beabsichtigten Volumens der obengenannten Träger und anschließendes Einstellen des Volumens auf 100 durch Zugabe des Endvolumens des Trägers oder Additivs hergestellt. Das Antioxidationsmittel und das Additiv können mit den obengenannten Trägern vor dem Vermischen mit dem Avermectin oder als das letzte Volumen des Lösungsmittels zugegeben werden.

[0024] Das folgende Beispiel wird zur Verfügung gestellt, damit die E1-Ausführungsform der Erfindung vollständiger verstanden werden kann.

#### BEISPIEL DER ERFINDUNG

[0025] Die Formulierungen dieser Erfindung hängen von der speziellen Avermectinverbindung und von der speziellen Behandlung ab. Das Avermectin wird in etwa 50% des Glycol- oder Glyceridträgers gelöst. Nach dem Auflösen wird/werden gegebenenfalls das Antioxidationsmittel und/oder das Additiv zugegeben und das Volumen mit den Endvolumen Glycol- oder Glyceridträger auf 100 eingestellt. Die Lösung wird solange vermischt, bis sie homogen ist. Im allgemeinen ist ein Vermischen bei Raumtemperatur (15–25°C) ausreichend, falls nötig, kann jedoch auch ein Erwärmen auf bis zu 50°C hilfreich sein. Es folgen nichtlimitierende Beispiele für die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die auf herkömmliche Weise durch Vermischen aller Komponenten wie oben angegeben formuliert werden.

[0026]

## Zusammensetzung I

4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1	0,5% Gew./Vol.
BHT	0,01% Gew./Vol.
Crodamol <sup>TM</sup> CAP	10,0 Vol./Vol.
Miglyol 840 (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0027]

## Zusammensetzung II

4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1	0,5% Gew./Vol.
BHT	0,01% Gew./Vol.
Miglyol <sup>TM</sup> 840 (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0028]

## Zusammensetzung III

4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1	0,5% Gew./Vol.
BHT	0,01% Gew./Vol.
Isopropylmyristat	10,0% Vol./Vol.
Miglyol <sup>TM</sup> 840 (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0029]

## Zusammensetzung IV

4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1	0,5% Gew./Vol.
Triacetin	50,0% Vol./Vol.
Miglyol <sup>TM</sup> 840 (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0030]

## Zusammensetzung V

4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1	0,5% Gew./Vol.
Softigen <sup>TM</sup> 767	65,0% Vol./Vol.
Miglyol <sup>TM</sup> 840	25,0% Vol./Vol.
Ethanol (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0031]

## Zusammensetzung VI

4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin	0,5% Gew./Vol.
Softigen <sup>TM</sup> 767	65,0% Vol./Vol.
Isopropanol (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0032]

## Zusammensetzung VII

4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1	0,5% Gew./Vol.
BHT	0,01% Gew./Vol.
Dowanol <sup>TM</sup> DB (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0033] Crodamol<sup>TM</sup> CAP ist eine Handelsbezeichnung für eine Mischung aus Isopropylmyristat, Cetyloctanoat und Stearyloctanoat, und Dowanol<sup>TM</sup> DB ist eine Handelsbezeichnung für Diethylenylcolbutylether.

## E1 BEISPIEL II

[0034] Die nachstehenden Daten sind Ergebnisse, welche die Avermectinkonzentration (ng/ml) in der Milch von milchproduzierenden Kühen nach der topischen Verabreichung einiger der obigen Formulierungen zeigen, und sie zeigen, daß die Avermectinkonzentration unterhalb 48 ng/ml gehalten wird, was der Avermectin-Milch-konzentration entspricht, die für eine Wartezeit für Milch von null erforderlich ist.

4"ACETYLAMINO-4"-DESOXYAVERMECTIN-B1-KONZENTRATIONEN (ng/ml) IN DER  
MILCH VON MILCHPRODUZIERENDEN KÜHEN, DENEN DIE DOSIS TOPISCH VERABREICHT WIRD

## BEHANDLUNG A: MIGLYOL™ 840/BHT/500 µg/kg

TIER #	TAG NACH DER DOSIS							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5950	0,0	1,5	5,0	6,4	9,5	8,7	8,1	6,3
5931	0,0	6,0	23,2	13,0	7,1	4,2	2,5	1,7
5932	0,0	3,4	4,8	3,4	3,1	2,0	1,6	3,4
5938	0,0	5,6	15,5	9,6	8,5	4,5	3,7	3,1
MITTELWERT	0,0	4,1	12,1	8,1	7,1	4,9	4,0	3,6
STD.-ABWEICH.		2,1	8,9	4,1	2,8	2,8	2,9	1,9

## BEHANDLUNG B: TRIACETIN/MIGLYOL™ 840 (50/50)/500 µg/kg

TIER #	TAG NACH DER DOSIS							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5946	0,0	1,2	2,9	4,0	5,0	4,7	4,1	2,9
5949	0,0	2,7	13,3	11,4	8,6	5,3	3,5	2,8
5929	0,0	1,3	2,8	4,1	5,8	5,7	4,2	3,0
5928	0,0	4,9	14,6	9,4	5,4	3,1	2,0	1,4
MITTELWERT	0,0	2,5	8,4	7,2	6,2	4,7	3,5	2,5
STD.-ABWEICH.		1,7	6,4	3,8	1,6	1,1	1,0	0,8

## BEHANDLUNG C: SOFTIGEN™ 767/MIGLYOL™ 840 (70/30)/500 µg/kg

TIER #	TAG NACH DER DOSIS							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5948	0,0	1,1	4,5	6,4	6,6	7,1	5,4	3,8
5930	0,0	1,4	3,8	3,9	5,8	9,0	7,6	4,9
5927	0,0	2,7	6,0	7,0	7,6	5,5	4,6	3,7
5934	0,0	1,9	4,7	10,6	15,0	8,3	4,9	3,2
MITTELWERT	0,0	1,8	4,8	7,0	8,8	7,5	5,6	3,9
STD.-ABWEICH.		0,7	0,9	3,9	4,2	1,5	1,4	0,7

## BEHANDLUNG D: MIGLYOL™/Crodamol™ CAP (90/10)-500 µg/kg

TIER #	TAG NACH DER DOSIS							
	0	1	2	3	4	5	6	7
6384	0,0	2,1	4,8	6,8	7,6	5,7	5,4	3,8
6385	0,0	7,3	7,1	6,1	4,8	3,3	2,7	2,3
6379	0,0	10,0	10,6	7,8	5,4	2,9	1,9	1,7
6386	0,0	2,7	6,0	6,0	5,8	4,1	5,4	5,2
6377	0,0	5,2	9,7	8,7	9,8	4,8	2,9	2,5
6382	0,0	7,7	15,5	11,8	8,7	4,7	3,3	2,3
MITTELWERT	0,0	5,8	9,0	7,9	7,0	4,3	3,6	3,0
STD.-ABWEICH.		3,1	3,9	2,2	2,0	1,0	1,5	1,3

## BEHANDLUNG E: MIGLYOL™/Crodamol™ CAP (90/10)-250 µg/kg

TIER #	TAG NACH DER DOSIS							
	0	1	2	3	4	5	6	7
6389	0,0	1,2	2,7	2,8	2,6	1,9	1,7	1,4
6381	0,0	1,0	1,6	1,8	2,8	2,5	2,6	2,0
6380	0,0	2,8	5,5	4,4	3,5	2,0	1,5	0,0
6378	0,0	2,4	4,8	4,0	2,9	1,6	1,1	0,0
6376	0,0	1,8	4,2	4,3	4,3	3,1	2,4	1,9
6388	0,0	0,0	1,3	1,7	2,8	2,3	2,0	1,9
MITTELWERT	0,0	1,5	3,4	3,2	3,2	2,2	1,9	1,2
STD.-ABWEICH.		1,0	1,7	1,2	0,6	0,5	0,6	1,0

## BEHANDLUNG F: TRIACETIN/MIGLYOL™ 840 (50/50)/500 µg/kg

TIER #	TAG NACH DER DOSIS							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5977	0,0	1,4	6,8	6,9	4,3	3,4	3,0	2,2
5976	0,0	2,1	10,8	13,8	5,7	5,6	2,9	1,8
MITTELWERT	0,0	1,8	8,8	10,4	5,0	4,5	3,0	2,0
STD.-ABWEICH.		0,5	2,8	4,9	1,0	1,6	0,0	0,3

TIER #	TAG NACH DER DOSIS							
	0	1	2	3	4	5	6	7
5984	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	0,7	1,0	1,6
5980	0,0	0,5	0,8	1,6	1,3	2,9	2,3	2,8
5987	0,0	0,0	0,5	0,9	3,1	6,3	4,6	5,0
5982	0,0	0,0	2,0	3,8	3,8	3,5	2,2	1,6
MITTELWERT	0,0	0,0	0,8	1,7	2,2	3,4	2,5	2,8
STD.-ABWEICH.		0,0	0,9	1,5	1,5	2,3	1,5	1,6

ANMERKUNG: Die Proben mit 4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin-B1-Konzentrationen gleich oder weniger als 0,4 ng/ml werden als 0 ng/ml angegeben.

#### E1 BEISPIEL III

[0035] Wirksamkeitstests mit Chorioptes und häufigen Endoparasiten wurden durchgeführt, um einige der obigen Formulierungen zu untersuchen. Für jede Chorioptes-Testuntersuchung wurden vier Rinder am Tag -1 mit Chorioptes bovis infiziert, und an Tag 0 erfolgte die Behandlung. Bei den Tests, bei denen Endoparasiten untersucht wurden, wurden die Tiere 17, 7 und 7 Tage vor der Behandlung mit der Formulierung mit Oesophagostatum, Trichuris bzw. Dictyocaulus infiziert. Die Ergebnisse sind nachstehend gezeigt.

## ANZAHL DER CHORIOPTES-MILBEN

Tier	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag
Nr.	-1	7	14	21	27	35

## Behandl. 1 - Unbehandelte Kontrolle

H215	32	3	0	10	0	0
H208	6	19	15	3	4	17
H229	708	5024	2546	601 <sup>a</sup>	11477 <sup>b</sup>	6835
H233	511	875	1430	889 <sup>a</sup>	1432 <sup>b</sup>	1339

## Behandl. 2 - 4"-aa-4"-Desoxy in Miglyol™ 840/Crodamol™ CAP/BHT bei 500 µg/kg

H224	22	1	79	2	0	0
H223	17	0	0	0	0	0
H234	2018	1007	895	0 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	0
H230	378	265	2	5 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	150

## Behandl. 3 - 4"-aa-4"-Desoxy in Miglyol™ 840/BHT bei 500 µg/kg

H226	182	3	0	1	0	0
H218	3	0	0	0	0	0
H228	1644	659	16	0 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	0
H231	233	358	603	133 <sup>a</sup>	89 <sup>b</sup>	5

<sup>a</sup> Tag 20<sup>b</sup> Tag 28

4"-aa-4"-Desoxy = 4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1

[0036] Anzahl der 4"aa-4"-Desoxy-Nematoden Gesamtanzahl basierend auf 10%-Aliquoten (Dictyocaulus-Anzahl ist Gesamtanzahl)

Tier	Oesophagost	Oesophagost	Trichuris	Dictyocaulus
Nummer	spp. Adult	spp. L <sub>4</sub>	spp. Adult	spp.
Behandl. 1 - Unbehandelte Kontrolle				
2477	0	0	20	3
2374	50	0	0	0
2259	0	0	50	17
41	240	0	80	14

Behandl. 2 - 4"-aa-4"-Desoxy in Miglyol™ 840 Crodamol™ CAP/BHT  
(0,5%/Q.S./10%/0,01%) bei 500 µg/kg

2456	0	0	0	0
2478	0	0	0	0
5	0	0	0	0
2254	0	0	0	0

Behandl. 3 - 4"-aa-4"-Desoxy in Miglyol™ 840 BHT  
(0,5%/Q.S./0,01%) bei 500 µg/kg

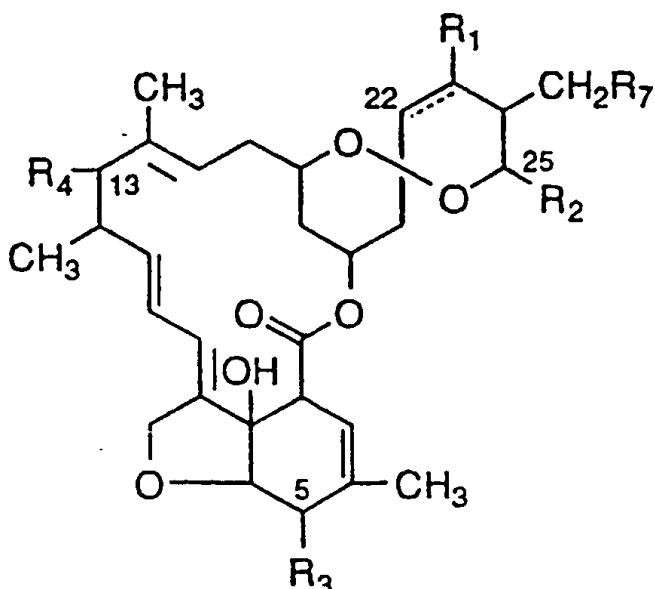
2510	0	0	0	0
2358	0	0	0	0
40	0	0	0	0
2258	0	0	0	0

Behandl. 4 - 4"-aa-4"-Desoxy in Miglyol™ 840/Lauroglycol/BHT  
(0,5%/Q.S./10%/0,01%) bei 500 µg/kg

2528	0	0	0	0
2443	0	0	0	0
44	0	0	0	0
2298	0	0	0	0

[0037] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform (E2) der vorliegenden Formulierung besteht aus einer topischen Pour-On-Formulierung aus einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und/oder Lösungsmitteln mit relativ hohem Dampfdruck, wie z. B. Ethanol, Methanol, Isopropanol, Aceton und dergleichen, besonders bevorzugt Ethanol, einem polymeren Material, wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Cellulosederivate, wie z. B. Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose und dergleichen, besonders bevorzugt Polyvinylpyrrolidon (MG von 20000 bis 65000, vorzugsweise 45000), substantiellen Haut- oder Haarproteinderivaten, wie z. B. hydrolysiertes Weizenprotein, hydrolysiertes Tierprotein, Gelatinederivat, Kollagenderivate und dergleichen, hydroalkoholischen löslichen Copolymeren, wie z. B. Acrylate/t-Octylpropenamid-Copolymer und dergleichen, und kationischen quaternären Aminsalzen und dergleichen, von denen gefunden wurde, daß sie die Wirksamkeit der Formulierung auf bis zu vier volle Wochen verlängern. Das polymere Material hilft, den Arzneistoff länger auf der Hautebene zu halten, indem es auf der Hautoberfläche verbleibt, nachdem die Lösungsmittel nach dem Auftrag verdampft sind. Das Avermectin und das Polymer, welche verbleiben, ändern das Aussehen des Tierfells nicht, und das Avermectin wird durch Diffusion und/oder Erosion aus dem Polymer freigesetzt.

[0038] Die bevorzugten Avermectinverbindungen von E2 besitzen die folgende Strukturformel:



wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie oben beschrieben sind und  $R_9$  Wasserstoff, Hydroxy oder Polyalkoxy ist und die gestrichelte Linie eine Einfach- oder Doppelbindung in der 22,23-Stellung bedeutet, mit der Maßgabe, daß  $R_2$  nur Hydroxyl ist, wenn die gestrichelte Linie eine Einfachbindung bedeutet.

[0039] Beispiele für bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind:

4"-Ketoavermectin B1,  
 4"-Ketoavermectin B2,  
 4"-Keto-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Keto-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-aminoavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-aminoavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-amino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-acetylaminoavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-acetylaminoavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-acetylamino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-acetylamino-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylaminoavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylaminoavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylamino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-dimethylamino-22,23-dihydroavermectin B2,  
 4"-Desoxy-4"-p-chlorbenzolsulfonylamino-22,23-dihydroavermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"-p-chlorbenzolsulfonylamino-22,23-dihydro-13-O-[(2-methoxyethoxy)methyl]avermectin-B1-Aglykon (hier nachfolgend als 13-O-MEM AVM bezeichnet),  
 4"-Desoxy-4"- (2-methylbenzolsulfonylamino)avermectin B1,  
 4"-Desoxy-4"- (2-methylbenzolsulfonylamino)avermectin B2,  
 13-epi-O-(Methoxymethyl)-22,23-dihydroavermectin-B1-Aglykon (hier nachfolgend als 13-O-MOM AVM bezeichnet).

[0040] Die bevorzugteste Verbindung ist 22,23-Dihydro-13-O-[(2-methoxyethoxy)methyl]avermectin-B1-Aglykon (hier nachfolgend als 13-O-MEM AVM bezeichnet).

[0041] Bei den topischen Avermectin-Formulierungsformen gelang es nicht, eine Formulierung zur Verfügung zu stellen, die eine bessere und längere Wirksamkeit gegen Ektoparasiten, insbesondere Flöhe und Zecken, ergibt. Zusätzlich stellen die derzeit erhältlichen topischen Formulierungen keine ausreichende Wirkung gegen Endoparasiten, insbesondere Herzwürmer und Nematoden, zur Verfügung.

[0042] Die E2-Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bietet die Vorteile einer topischen Pour-On-Formulierung, welche dem Tier eine länger wirksame Behandlung und einen längeren wirksamen Schutz gegen Endoparasiten und Ektoparasiten, insbesondere Flöhe, Zecken, Räudemilben, Hakenwürmer, Askariden und Herzwürmer, zur Verfügung stellt. Weitere Vorteile dieser Erfindung sind, daß die Formulierung durch Streicheln des Tieres nicht leicht zu entfernen ist, daß sie leicht verteilbar ist und sich gut bei kalten Temperaturen anwenden läßt.

[0043] Die E2-Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die Avermectinverbindung, Alkohol, Wasser und das Polymer als die einzigen Bestandteile enthalten. Die Formulierungen werden im allgemeinen so hergestellt, daß das Avermectin in einer Menge von 0,005 Gew.-% bis 30% der Gesamtzusammensetzung,

vorzugsweise von 0,1 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt 5 Gew.-% des Wirkstoffs, verabreicht wird. Bei einer bevorzugten Dosis von 0,5 bis 50 mg/kg wird die Formulierung in einem Dosisvolumen von 0,05 bis 4,0 ml/kg Körpergewicht angewandt. Das Polymer liegt in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in Mengen vor, die von 0% bis 20% Gew./Vol. und vorzugsweise von 0,5 bis 10% Gew./Vol. reichen, bezogen auf das Gewicht der Gesamtzusammensetzung, und bis zu 95 Vol.-% sind Alkohol, Q. S. auf 100% mit Wasser. [0044] Die bevorzugte E2-Ausführungsform enthält neben dem Polymer, Alkohol, Wasser und der Avermectinverbindung zusätzliche Bestandteile, wie z. B. Antioxidationsmittel und das Glycol, die Glyceride, die Glycolether und die Derivate davon, die oben erwähnt wurden. Die Antioxidationsmittel werden zu der Formulierung im allgemeinen in Mengen von 0,005 bis 1,0% (Gew./Vol.) zugegeben und können Propylgallat, BHA (butyliertes Hydroxyanisol), BHT (butyliertes Hydroxytoluol), Monothioglycerin und dergleichen sein, vorzugsweise BHT.

[0045] Die E2-Formulierung wird durch Auflösen der Avermectinverbindung in dem beabsichtigten Alkoholvolumen hergestellt. Das Antioxidationsmittel und eines der oben genannten polymeren Materialien werden dann in der Alkohol/Avermectin-Mischung gelöst. Anschließend wird das Volumen durch die Zugabe des Endvolumens Wasser auf 100% eingestellt, wobei die Lösung vermischt wird, bis sie homogen ist. Alternativ kann entweder das BHT oder das Polymer oder beide vor der Zugabe der Avermectinverbindung zugegeben werden.

[0046] Das folgende Beispiel wird zur Verfügung gestellt, damit die E2-Ausführungsform der Erfindung vollständiger verstanden werden kann.

#### BEISPIEL FÜR E2 DER ERFINDUNG

[0047] Die E2-Formulierungen dieser Erfindung, die eingesetzt werden, hängen von der speziellen Avermectinverbindung und von der speziellen Behandlung ab. Um die effektive Tötungsleistung der E2-Formulierungen bei Flöhen und Zecken zu testen, wurden die folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

[0048]

#### Zusammensetzung VIII

13-O-MEM AVM	0,3% Gew./Vol.
Polyvinylpyrrolidon	5,0% Gew./Vol.
Cremophor™ RH-40	1,0% Gew./Vol.
Wasserfr. (Denaturierter) Ethanol	40,0% Vol./Vol.
Softigen™ 767	20,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.

[0049]

#### Zusammensetzung IX

13-O-MEM AVM	0,3% Gew./Vol.
Polyvinylpyrrolidon	5,0% Gew./Vol.
Wasserfreies Ethanol	75,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.
BHT	0,01% Gew./Vol.

[0050]

#### Zusammensetzung X

13-O-MOM AVM	5,0% Gew./Vol.
Polyvinylpyrrolidon	5,0% Gew./Vol.
Wasserfreies Ethanol	90,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.
BHT	0,01% Gew./Vol.

[0051]

## Zusammensetzung XI

13-O-MEM AVM	0,6% Gew./Vol.
Polyvinylpyrrolidon	5,0% Gew./Vol.
Wasserfreies Ethanol	75,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.
Vitamin E	0,02% Vol./Vol.

[0052]

## Zusammensetzung XII

13-O-MEM AVM	0,6% Gew./Vol.
Hydrolysiertes Weizenprotein	3,0% Gew./Vol.
wasserfreies Ethanol	90,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.
Vitamin E	0,02% Vol./Vol.

[0053]

## Zusammensetzung XIII

13-O-MEM AVM	0,6% Gew./Vol.
Ethocel	2,0% Gew./Vol.
Wasserfreies Ethanol	90,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.
Vitamin E	0,02% Vol./Vol.

[0054]

## Zusammensetzung XIV

13-O-MEM AVM	0,6% Gew./Vol.
Polyvinylpyrrolidon	5,0% Gew./Vol.
wasserfreies Ethanol	80,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.
Vitamin E	0,02% Vol./Vol.
Miglyol™	0,5% Vol./Vol.

[0055]

## Zusammensetzung XV

13-O-MEM AVM	0,6%
Gew./Vol.	Acrylate/t-Octylpropenamid-Copolymer
1,0%	Gew./Vol.
Polyvinylpyrrolidon	2,0%Gew./Vol.
Wasserfreies Ethanol	80,0 Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0% Vol./Vol.
Vitamin E	0,02% Vol./Vol.

[0056]

## Zusammensetzung XVI

13-O-MEM AVM	5,0% Gew./Vol.
Polyvinylpyrrolidon (MG 45000)	5,0% Gew./Vol.
Wasserfreies Ethanol	90,0% Vol./Vol.
Wasser (Q. S.)	100,0 Vol/Vol.
BHT	0,01 Gew./Vol.

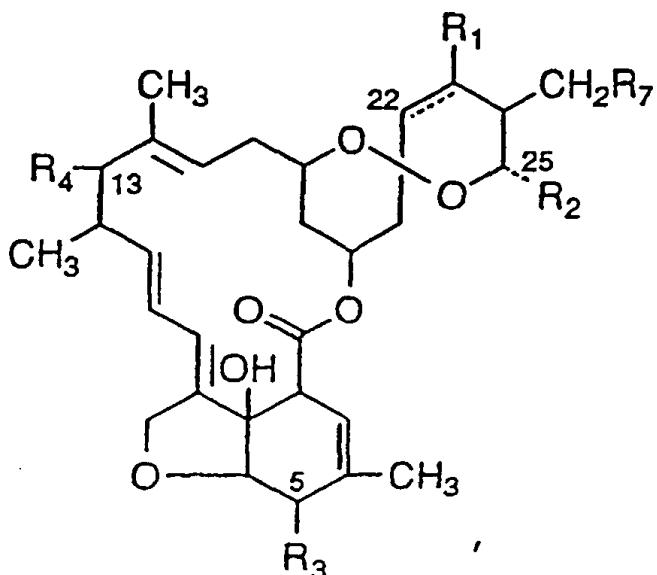
[0057] Softigen™ 767 ist eine Handelsbezeichnung für PEG-6-Capryl/Capratglycerid, Cremophor RH-40 ist eine Handelsbezeichnung für eine Mischung aus Glycerinpolyethylen und Glycoloxystearat, und Ethocel ist eine Handelsbezeichnung für Ethylcellulose.

[0058] Die obige Zusammensetzung X wurde topisch an mehreren Stellen eines Hundes mit Flohbefall aufgetragen, typischerweise an 2 bis 6 Punkten mit gleicher Entfernung zwischen dem unteren Genick und dem Beginn des Schwanzes. Gezählt wurde, indem das Fell gekämmt wurde und die lebenden Parasiten auf dem Hund zu einer bestimmten Zeit entfernt und gezählt wurden. Die beobachteten Floh-Tötungsleistungen bei variierender Menge von 13-O-MEM AVM sind in der nachstehenden Tabelle Nr. 1 angegeben, wobei 60 Hunde in vier Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. Die Hunde wurden zu den Zeiten, die durch den nach unten zeigenden Pfeil () angegeben sind, was drei Tage vor Beginn der Flohzählung entspricht, mit 100 ungefütterten erwachsenen Flöhen infiziert. Die Behandlung wurde am Tag null aufgetragen. Tabelle Nr. 2 faßt die Ergebnisse eines ähnlichen Tests, der die Wirksamkeit der Zusammensetzung, die 13-O-MEM AVE (2-MEM bezeichnet) in verschiedenen Vehikeln enthält, bei der Behandlung von Zecken untersucht, zusammen.

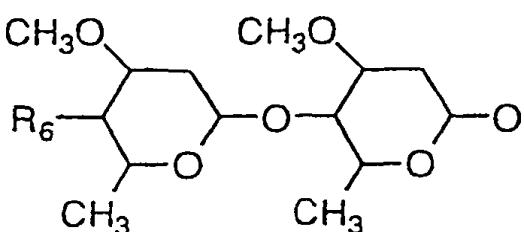
[0059] Die vorliegenden Formulierungen können topisch entweder lokal an der Stelle des Befalls oder an mehreren Punkten, typischerweise an 2 bis 6 Punkten (Mehrpunktauftrag) entlang des Rückens von Nutz- und Haustieren, wie z. B. Rindern, Schafen, Katzen, Hunden und dergleichen, an warmblütige Tiere verabreicht werden, um eine langwirkende Behandlung und einen langwirkenden Schutz gegen Endoparasiten und Ektoparasiten zur Verfügung zu stellen.

#### Patentansprüche

1. Eine topische Pour-On-Formulierung gegen Ektoparasiten und Endoparasiten ohne Wartezeit für Milch bei Milchvieh, die 0,005 bis 10% Gew./Vol. einer Avermectinverbindung mit der Formel:



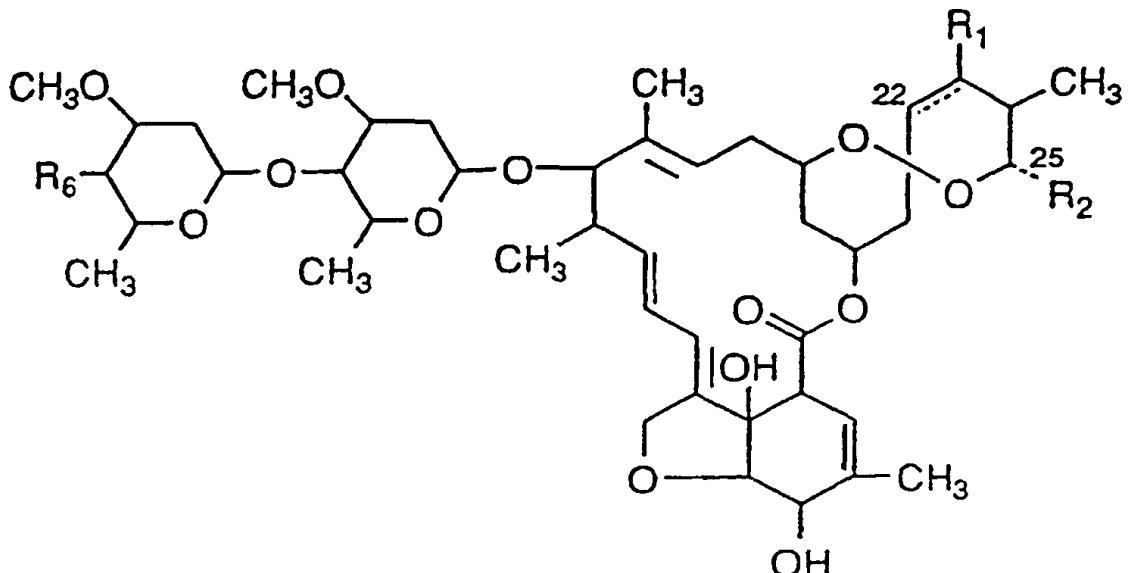
wobei die gestrichelte Linie eine Einfach- oder eine Doppelbindung in der 22,23-Stellung bedeutet, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Hydroxy ist, mit der Maßgabe, daß R<sub>1</sub> nur vorhanden ist, wenn die gestrichelte Linie eine Einfachbindung bedeutet, R<sub>2</sub> Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, R<sub>3</sub> Hydroxy, Methoxy oder =NOR<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist, R<sub>7</sub> Wasserstoff, Hydroxy oder Niedrigalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) ist und R<sub>4</sub> Wasserstoff, Hydroxy, C(1-6)-Polyalkoxy oder



ist, wobei R<sub>6</sub> Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamino ist, 0,005 bis 1,0%

Gew./Vol. eines Antioxidationsmittels und 40% bis 100% q. s. Vol./Vol. eines Glyceridträgers, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Propylendicaprylat/ Dicaprat oder Capryl/Caprintriglycerid, enthält.

2. Die Formulierung nach Anspruch 1, wobei R<sub>4</sub>



ist, wobei R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> wie in Anspruch 1 angegeben sind.

3. Die Formulierung nach Anspruch 1, die 0,01 bis 5% Gew./Vol. der Avermectinverbindung enthält.

4. Die Formulierung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Antioxidationsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus n-Propylfallat, BHA, BHT oder Monothioglycerin.

5. Die Formulierung nach Anspruch 4, wobei das Antioxidationsmittel BHT ist.

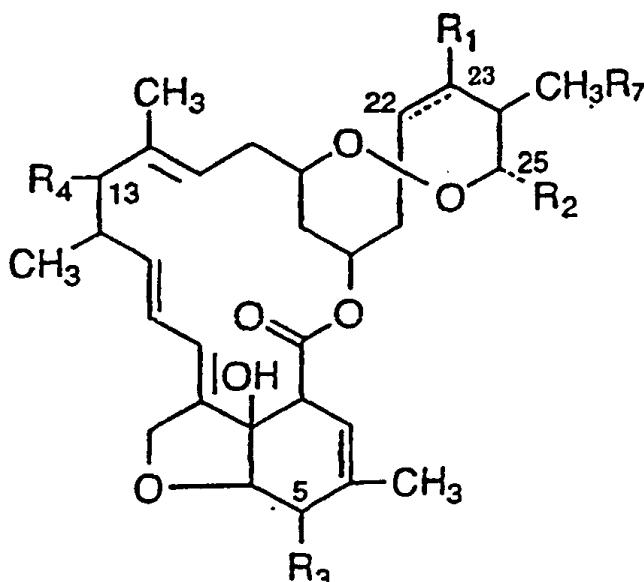
6. Die Formulierung nach Anspruch 1, die gegebenenfalls bis zu 60% Vol./Vol. eines Lösungsmittels enthält, das zur Gruppe gehört, die aus Crodamol Cap®, Glycerinformal, Tween 80 oder Propylenglycol besteht.

7. Die Formulierung nach Anspruch 1, bestehend aus 100% q. s. Vol./Vol. Propylendicaprylat/Dicaprat oder Caprylat/Capratglycerid, 0,005 bis 0,05% Gew./Vol. BHT und 0,01 bis 5% Gew./Vol. 4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1.

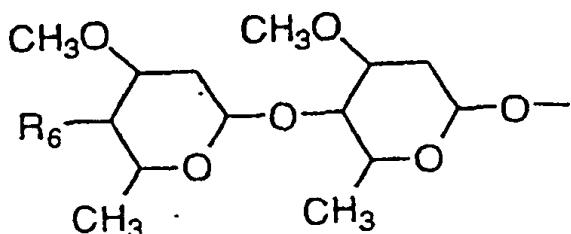
8. Die Formulierung nach Anspruch 7, die aus 0,5% Gew./Vol. 4"-Acetylamino-4"-desoxyavermectin B1 und 0,01% Gew./Vol. BHT besteht.

9. Ein Verfahren zur Herstellung der Formulierung nach Anspruch 1, welches das Auflösen der Avermectinverbindung nach Anspruch 1 in 50% q. s. Vol./Vol. des Gesamtvolumens des Glyceridträgers, die Zugabe des Antioxidationsmittels dazu und die Zugabe des Restes des Trägers als ein letztes Volumen umfaßt.

10. Eine topische Formulierung zum direkten Auftrag auf die Haut eines Tieres, die zur Behandlung und Prävention von Ektoparasiten- und Endoparasitenbefall für vier Wochen wirksam ist, bestehend aus 0,01 bis 20% Gew./Vol. eines polymeren Materials, 1 bis 95% Vol./Vol. Ethanol, 100% Vol./Vol., die durch die Zugabe von Wasser erzielt werden, und 0,05 bis 10% Gew./Vol. einer Avermectinverbindung mit der Formel:



wobei die gestrichelte Linie eine Einfach- oder eine Doppelbindung in der 22,23-Stellung bedeutet,  
 R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Hydroxy ist, mit der Maßgabe, daß R<sub>1</sub> nur vorhanden ist, wenn die gestrichelte Linie eine Einfachbindung bedeutet,  
 R<sub>2</sub> Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist,  
 R<sub>3</sub> Hydroxy, Methoxy oder =NOR<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist,  
 R, Wasserstoff, Hydroxy oder Niedrigalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) ist und  
 R<sub>4</sub> Wasserstoff, Hydroxy, Poly-C(1-6)-alkoxy oder



ist, wobei R<sub>6</sub> Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamino ist.

11. Die Formulierung nach Anspruch 10, wobei R, Wasserstoff, Hydroxy oder Polyalkoxy ist.
12. Die Formulierung nach Anspruch 10, die 0,1 bis 5,0% Gew./Vol. der Avermectinverbindung und 5,0 bis 10% Gew./Vol. des polymeren Materials enthält, und wobei R<sub>9</sub> der Avermectinverbindung CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>O ist.
13. Die Formulierung nach Anspruch 10, wobei das polymere Material ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, hydrolysiertem Weizeneiweiß, hydrolysiertem Tiereiweiß, Gelatinederivaten, Kollagen-derivaten, Acrylate/t-Octylpropenamid-Copolymer und kationischen quaternären Aminsalzen.
14. Die Formulierung nach Anspruch 13, wobei das polymere Material Polyvinylpyrrolidon ist.
15. Die Formulierung nach Anspruch 14, wobei das Polyvinylpyrrolidon ein Molekulargewicht von 20000 bis 65000 hat.
16. Die Formulierung nach Anspruch 15, wobei das Polyvinylpyrrolidon ein Molekulargewicht von 45000 hat.
17. Die Formulierung nach Anspruch 10, die gegebenenfalls 0,005 bis 1,0% Gew./Vol. eines Antioxidationsmittels, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus n-Propylgallat, BHA, BHT und Monothioglycerin, enthält.

18. Die Formulierung nach Anspruch 10, die gegebenenfalls ein Glycol, Glycerid oder einen Glycolether enthält.
19. Eine topische Formulierung zum direkten Auftrag auf die Haut eines Tieres, die zur Behandlung von Parasitenbefall wirksam ist, bestehend aus 5,0% Gew./Vol. Polyvinylpyrrolidon, Molekulargewicht 45000, 5,0% Gew./Vol. 22,23-Dihydro-13-O-[(2-Methoxyethoxy)methyl]avermectin-Bl-Aglykon, 90% Vol./Vol. Ethanol, q. s. auf 100% mit Wasser und 0,01% Gew./Vol. BHT.
20. Ein Verfahren zur Herstellung der Formulierung nach Anspruch 10, welches das Auflösen von 0,005 bis 10% Gew./Vol. der Avermectinverbindung nach Anspruch 1 in 1 bis 95% Vol./Vol. Ethanol, um eine klare Lösung zu bilden, die Zugabe und das Auflösen von etwa 0,005 bis 1,0% Gew./Vol. des Antioxidationsmittels und 0,01 bis 20% Gew./Vol. des polymeren Materials in der Lösung, die Zugabe von bis zu 50% Vol./Vol. des Additivs, das Einstellen des Volumens auf 100% durch Zugabe von Wasser und das Vermischen, bis die Lösung homogen ist, umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen