РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100113A

(51) A01N 43/90
A61K 9/00
A61K 9/08
A61K 9/10
A61P 33/14

(21) Заявителски № 100113
(22) Заявено на 02.11.1995
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31)	59787	(32)	10.05.1993	(33)	US
	59699		10.05.1993		US

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 4 | 30.04.1996
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
MERCK SHARP & DOHME CORP. , . , 07065 RAHWAY , 126 EAST LINCOLN AVENUE NEW JERSEY (US) ;
(72) Изобретател(и):
CHOI , Hoo-Kyun . , 19422 Blue Bell PENNSYLVANIA (US) ; WILLIAMS , James B . , 19446 Lansdale PENNSYLVANIA (US) ;
(74) Представител по индустриална собственост:
Красимира Дамянова Цоцова , 1113 София , ул."Ген. Щерю Атанасов" 5

(86) № на PCT заявка:
PCT/ US94/0 / 4664 , 28.04.1994
(87) № и дата на PCT публикация:
94/261 / 13 , 24.11.1994

(54) ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ СЪДЪРЖАЩИ ПОЛИМЕРНИ ВЕЩЕСТВА ГЛИКОЛИ И ГЛИЦЕРИДИ

(57) Лекарствената форма се използва за унищожаване на екто- и ендопаразити при животните, по-специално на Chorioptes, бълхи и кърлежи. Чрез приложението й се осигурява нулев карантинен период за консумаци я на мляко от лактиращи животни. Концентрацията на активното вещество в млякото на тези животни е под допустимата концентрация при консумация на млякото от хора. Лекарствената форма съдържа от 0,005 д о 10% тегловни или обемни авермектин, от 40 до 100% об. глицериден носител, в даден случай от 1 до 60% об. органичен разтворител, и по желание антиоксидант 0,005-1% тегл./об. антиоксиданти. По-специал но глицеридният носител е избран от групата на пропилен дикаприлат/дикапрат или каприлов/каприновтриглицерид, разтворителят е избран от групата на цетеарил октаноат, изопропил миристат, глицерол форм ал, Tween-80 или пропиленгликол, а антиоксидантът - от групата на нормален пропилфталат, бутилиран хидроксианизол, бутилиран хидрокситолуол или монотиоглицерол. Активната субстанция в лекарствената фо рма представлява 4''-ацетиламино-4''-деоксиавермектин B1.

25 претенции , 0

BG 100113A

02.11.95

A 163/95 PC

ТЕЧЛИВИ ЕДИНИЧНИ ДОЗИРОВЪЧНИ ФОРМИ СЪДЪРЖАЩИ ПОЛИМЕРНИ ВЕЩЕСТВА, ГЛИКОЛИ И ГЛИЦЕРИДИ

Предшестващо състояние на техниката

Серията авермектинови съединения са мощни антихелминтици и противопаразитни средства срещу вътрешни и външни паразити. Естественият продукт авермектин е описан в U.S. 4 310 519 на Albers-Schonberg et al., и 22,23 дихидроавермектиновите съединения са описани в Chabala et al., U.S. 4 199 569. Приложението на авермектиновите съединения става през устата, парентерално или външно.

При това обаче, обичайните формулировки за външно приложение не осигуряват приемлива ефективност срещу ектопаразити, по-специално срещу Chorioptes, бълхи и кърлежи. Често тези формулировки не са с достатъчно дълга ефективност. Животните отново се нападат от бълхи, кърлежи и други подобни след третиране с гореспоменатите формулировки, след като се върнат в среда в която има бълхи. Други формулировки за външно приложение от понастоящем

достъпни лекарствени средства не показват ефективност срещу ендопаразити, като сърцевидни червей и нематоди.

Известно е в индустрията за производство на средства за домашните животни, че продължително освобождаване на инсектицид се постига чрез инкорпорираното му в полимерна система. При това, обичайните формулировки на база полимери се основават на изпаряването на активното съединение, което означава, че този тип система не може да се използва за неизпаряващи се лекарствени средства. Виж U.S.патенти с No 3 852 416 и 4 172 904. Освен това, обичайните формулировки на използваните понастоящем медицински средства след приложението на активното вещество изискват период от няколко седмици преди да може да се използва млякото от лактиращите животни за консумация от хора.

Кратко описание на изобретението

Изобретението се отнася до течливи единични дозировъчни форми на авермектин за външно приложение, които ефективно унищожават както ектопаразити, по-специално Chorioptes, бълхи и кърлежи, така и ендопаразити, по-специално сърцевидни червей и нематоди при животни като говеда, свине и т.н. за продължителен период от време до пълни четири седмици, както и при домашни животни, като котки и кучета. Неочаквано, при външно приложение на противопаразитните средства във формулировката съгласно изобретението, не е необходимо при млекодайните животни да се изчаква преди да може да се консумира млякото от третираните животни. Формулировките се приготвляват при използването на разтворители като вода, алкохоли, например етанол, метанол, изопропанол и други подобни, пропиленгликолови естери, глицериди или техни производни като носители.

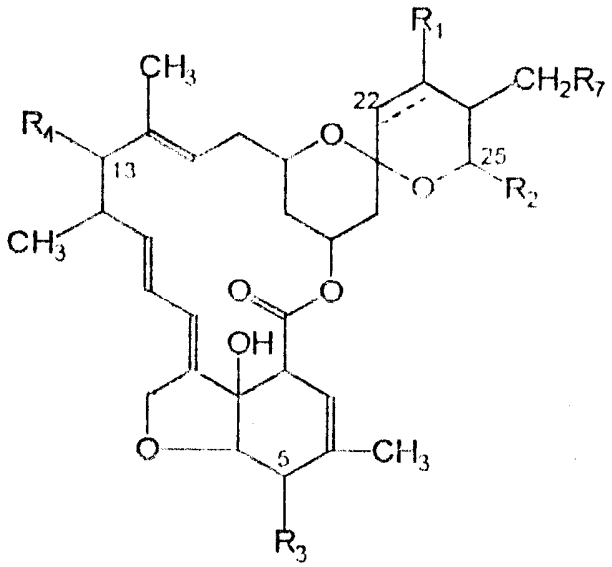
02.11.95

В допълнение към авермектиновата съставка и разтворителя, формулировките могат да съдържат един полимер като поливинилпиролидон. Лекарството се свързва към кожата с помощта на полимер, който остава върху повърхността на кожата след приложението и изпаряването на разтворителите. Предмет на настоящето изобретение е постигане на ефективността по отношение на такива ектопаразити и ендопаразити. Друг предмет на изобратанието е описването на авермектиновите съединения, които могат да се използват във формулировката. Предмет на изобретението е също да се постигне поддържане на концентрация на активното вещество в млякото на лактиращи животни под допустимата, което осигурява нулев период от време на изчакване (карантинен период) преди консумирането му от хора. Предмет на изобретениего е също така постигането на продължителна ефективност срещу бълхи, кърлежи и сърцевидни червей. Допълнителни цели ще станат очевидни след прочитане на следващото описание.

Описание на изобретението

Изобретението се отнася до формулировка за външно приложение съдържаща един глицерид, гликол или негово производно и авермектиново съединение, която бе открито, че ефективно елиминира както ектопаразитите, така и ендопаразитите. Формулировката може да съдържа евентуално в допълнение към глицерида, гликола или неговото производно и авермектин и антиоксидат като ВНА, ВНТ и подобни, добавки като Кродамол САР, глицерол формал, Туин 80 и подобни, смес от разтворители от вода и/или разтворители с относително висок парен натиск като етанол, меганол, изопропанол и подобни и полимерно вещество като поливинил пиролидон, поливинил алкохол и други подобни.

Авермектиновите съединения използвани във формулировките съгласно изобретението имат следната обща формула:



в която прекъснатата линия означава единична или двойна връзка в позиция 22,23;

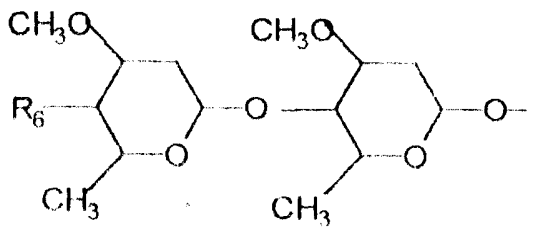
R_1 означава водород или хидроксилна група при условие че R_1 присъства само когато прекъснатата линия означава единична връзка;

R_2 означава алкил съдържащ от 1 до 6 въглеродни атома или алкенил съдържащ от 3 до 6 въглерода или циклоалкил съдържащ от 3 до 8 въглеродни атома;

R_3 означава хидрокси, метокси или $=NOR_5$, където R_5 означава водород или нисш алкил;

R_7 означава водород, хидрокси група или нисш алкил и

R_4 е водород, хидрокси група, поли C_{1-6} алкокси или



в която R_5 означава хидокси, амино, моно- или ди C_{1-6} алкиламино или C_{1-6} алканоиламино.

Терминът „нисш алкил" използван в настоящето описание, означава алкилови групи с прави или разклонени вериги съдържащи от 1 до 5 въглеродни атома. Примери на такива алкилови групи са метил, етил, пропил, изопропил, бутил, втор.-бутил, пентил и други подобни.

Терминът „нисш алканоил" включва алканоилови групи съдържащи до пет въглеродни атома и могат да бъдат с права или разклонена верга. Примери на такива алканоилови групи са формил, ацетил, пропенил, бутирил, валерил и подобни.

Терминът „халоген" включва флуор, хлор, бром и йод.

Терминът „полиалкокси" включва метоксиметокси, 2-метоксиетокси, (2-метоксиетокси)-метокси, [2-(2-метоксиетокси)-етокси]метокси и други подобни.

Сродна група от природни продукти, също приложима в настоящето изобретение, е известна като милбемицини. Милбемицините имат същата макроцикленна пръстенна структура като авермектините, но нямат заместители в позиция 13 (R_4 = водород) и имат метилов или етилов радикал в позиция 25 (R_2 = метил или етил вместо изопропил или сек-бутил, както е при авермектините). Милбемицините и условията на ферментация използвани при получаването им са описани в U.S.патент No 3 950 360. Близко сродните 13-деоксиавермектин агликони се получават чрез химическа модификация на природните авермектини и са описани в U.S. патент No 4 173 571.

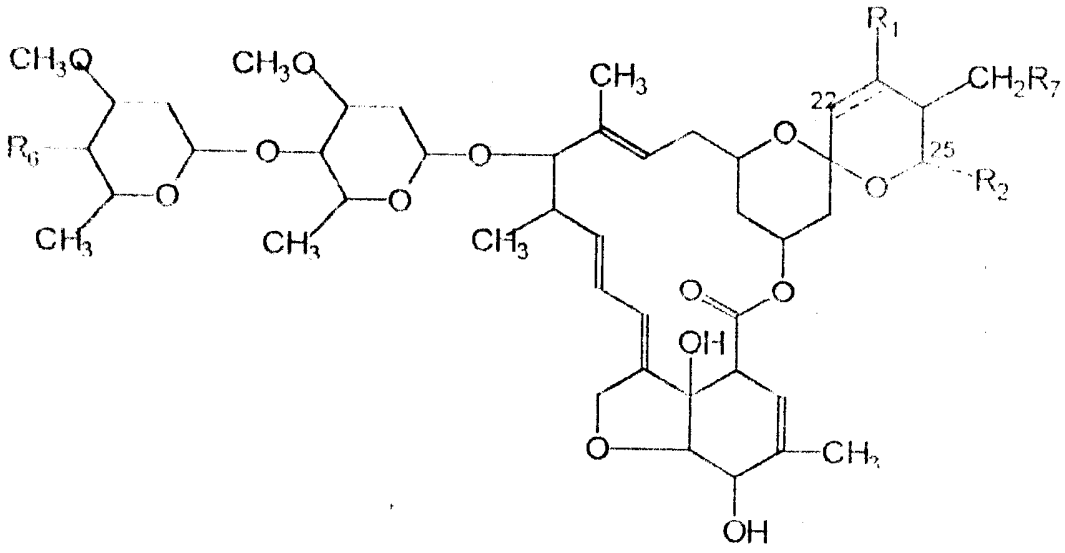
Предпочитаното изпълнение (E1) на настоящето изобретение е течна единична дозировъчна форма за външно приложение съдържаща глицерид, гликол или негово производно като носител и авермектиново съединение, която бе намерено че ефективно елиминира както ектопаразити, по-специално Chorioptes, така и ендопаразити, като при това поддържа концентрацията на активното съединение в млякото

на дойните животни под допустимата концентрация и осигурява нулев период от време на изчакване преди млякото да може да се консумира от хората, след външно приложение на ендектоцидите (допустима концентрация в млякото за 4" ацетиламино-4"-деоксиавермектин B 1 (L 653 648) за нулев период на изчакване е 48 нг/мл).

Носителите са олеилов алкохол, пропилен гликол и неговите естери, като пропилен дикаприлат/дикапрат, пропилен гликол лаурат и други подобни, гликолови естери като диетиленгликол моноетилов етер, диетиленгликол монобутилов етер, етиленгликол диетилов етер и подобни и глицериди като PEG-6 каприлов/капров триглицерид, каприлов/капров диглицерид сукцинат, полигликолизирани глицериди и други подобни, за предпочитане пропилен каприлат/капрат или каприлат/капрат глицерид, който е достъпен под търговските марки Миглиол 810, 812, 818, 829 и 840, Софтиген и Лабрасол®. (/) в пропилен дикаприлат/дикапрат и PEG 6 каприлов/капров тригицериди показва смес от два компонента в съотношение 65 - 80/15 - 30.

Горните носители придават на формулировката добра проникваемост на активното съединение дори при ниски температури.

Предпочитаните авермектинови съединения за E1 имат следната структурна формула:



в която прекъснатата линия означава единична връзка; R_1 е водород; R_2 е изопропил или сек.-бутил; R_6 означава хидроксилна група, амино, моно- или ди C_{1-6} алкиламино или C_{1-6} алканоиламино групи; R_7 означава водород, хидроксилна група или нисш алкил.

Примери на предпочитани съединения за настоящата Е 1 формулировка са:

4"- кето авермектин B1;

4"- кето авермектин B2;

4"- кето -22,23-дихидро авермектин B1;

4"- кето -22,23-дихидро авермектин B2;

4"- деокси-4"-амино авермектин B1;

4"- деокси-4"-амино авермектин B2;

4"- деокси-4"-амино-22,23-дихидро авермектин B1;

4"- деокси-4"-амино-22,23-дихидро авермектин B2;

4"- деокси-4"-ацетиламино авермектин B1;

4"- деокси-4"-ацетиламино авермектин B2;

4"- деокси-4"-ацетиламино-22,23-дихидро авермектин B1;

4"- деокси-4"-ацетиламино-22,23-дихидро авермектин B2;

4"- деокси-4"-диметиламино авермектин B1;

4"- деокси-4"-диметиламино авермектин B2;

4"- деокси-4"-диметиламино-22,23-дихидро авермектин B1;

4"- деокси-4"-диметиламино 22,23-дихидро авермектин B2;

4" деокси 4"-р хлоро бензинсулфониламино - 22,23 дихидро авермектин B1;

4"- деокси-4"-р-хлоро бензинсулфониламино - 22,23 - дихидро авермектин B2;

4"- деокси-4"-(2-метилбензинсулфониламино) - 22,23 - дихидро авермектин B1;

4"- деокси-4"-(2-метилбензинсулфониламино) - 22,23 - дихидро авермектин B2

„b" съединенията, тези с 25-изо-пропилова група, не е необходимо да се отделят от съответното „a" съединение с 25-втор.-бутилова група и съединенията обикновено се изолират като смеси от двете производни, състоящи се от поне 80 % от втор.-бутилово съединение и не повече от 20 % от изо-пропилового съединение. Така с означение с „a" съединения като B1a, A1a и други подобни, в настоящето изобретение трябва да се подразбира, че в тях се съдържа и известно количество от съответното „b" съединение. Алтернативно, това представяне на смеси понякога се извършва като се отнася до B1 или B2 съединенията или като се разделя „a" съединението от „b" съединението с наклонена черта (/), както е B1a/B1b, B2a/B2b и т.н. Освен това, продуктите от синтетичните преработки, като рацемизиране или епимеризиране, преработки известни на специалистите работещи в тази област, могат да бъдат смес от стереоизомери. По специално, стереоизомерите в 13- та и 23-та позиции могат да бъдат ориентирани или в α или в β положение, представляващи групи разположени под или респективно над общата плоскост на молекулата. Във всеки случай, и при други позиции в молекулата, както α- така и β-конфигурациите се включват в обхвата на изобретението.

02.11.95

В авермектиновите формулировки за външно приложение не е било възможно да се получи формулировка, която да осигури приемлива ефективност срещу ектопаразити, по-специално Chorioptes. Освен това, понастоящем достъпните формулировки за външно приложение не осигуряват нулев карантинен период за млякото при прилагане на ендоектоциди, с което се изключва възможността за използване на такива съединения при лактиращи животни.

Предимства на формулировката за външно приложение чрез изливане Е1 от настоящето изобретение е, че осигурява на животните ефективно лечение и защита срещу ендопаразити и ектопаразити, по-специално Chorioptes, като в същото време поддържа концентрация на активното вещество в млякото на лактиращите животни под допустимата концентрация за консумация от хора. Допълнително предимство на това изобретение е, че формулировката не е запалима, не се измива лесно от дъжд, добре се разпределя при студено време и добре се нанася с понастоящем достъпните дозиращи устройства.

Е1 може да съдържа авермектиново съединение и гликолов или глицериден носител като единствени съставки. Най-общо формулировката се приготвя за да нанесе сигурно и ефективно количество от 0.005 до 10 % тегловно от авермектиновото съединение, по-добре от 0.01 до 5 тегловни процента. Предпочита се формулировката да съдържа около 0.5 % авермектин. При предпочитан дозиращ обем от около 5 мл за третиране на 50 кг животинско тегло, формулировката съдържа от около 1.0 до 50 мг авермектиново съединение за мл разтвор. Гликоловият или глицеридният носител се прибавя към формулировката от около 40 до 100 % (q. s. o/o).

При най предпочитаното изпълнение на формулировката Е1, тя съдържа в допълнение към гликола, глицерида или техните производни и авермектиновото съединение, и антиоксидант, като пропил галат, ВНА

(бутилиран хидрокси анизол), ВНТ (бутилиран хидрокси толуен) монотиоглицерол и други подобни, за предпочитане ВНТ. Антиоксидантите обикновено се прибавят към формулировката в количества от 0.005 до 1.0 % (т/о). Също могат да се използват и други добавки като Кротамол САР, глицерол формал, Туин 80 пропилен гликол и подобни. Тези вещества обикновено се прибавят към формулировката в обеми от до 60 % от обема на гликоловия или глицериден носител, за предпочитане до 40 % от обема на носителя.

Е1 се получава чрез разтваряне на авермектиновото съединение в приблизително 50 - 100 % от предвидения обем от гореспоменатите носители и след това напасяне на обема до 100 % чрез прибавяне на цялия обем от носителя или добавката. Антиоксидантът и добавката могат да се смесят с гореспоменатите носители преди поставянето на авермектина или могат да се прибавят накрая.

Следващите примери се дават за да може изпълнението на Е1 по-добре да се изясни, без да има за цел ограничаването на изобретението.

Пример за Е1 съгласно изобретението

Формулировките на изобретението зависят от конкретното авермектиново съединение и от лечението. Авермектинът се разтваря в приблизително 50 % от гликоловия или глицериден носител. След разтварянето евентуално се прибавят антиоксиданта и/или добавката и обема се напълва до 100% с остатъчния обем от гликоловия или глицериден носител.. Разтворът се бърка до хомогенизиране. Обикновено, бъркането при стайна температура (15 - 25° С) е достатъчно, но при необходимост може да се затопли до 50° С. Следващите състави от настоящето изобретение се формулират лесно при смесване на всички компоненти, както е описано по-горе, без те да са ограничаващи

02.11.95

Състав I

4" ацетиламино 4" деоксиавермектин B1		0.5 % т/о
ВНТ		0.01 % т/о
Кродамол CAP		10.0 % о/о
Миглиол 840 (q.s.)	до	100.0 % о/о

Състав II

4" ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1		0.5 % т/о
ВНТ		0.01 % т/о
Миглиол 840 (q.s.)	до	100.0 % о/о

Състав III

4" ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1		0.5 % т/о
ВНТ		0.01 % т/о
Изопропил миристат		10.0 % о/о
Миглиол 840 (q.s.)	до	100.0 % о/о

Състав IV

4" ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1		0.5 % т/о
Триацетин		50.0 % о/о
Миглиол 840 (q.s.)	до	100.0 % о/о

Състав V

4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1		0.5 % т/о
Софтиген 767		65.0 % о/о
Миглиол 840		25.0 % о/о
Етанол (q.s.)	до	100.0 % о/о

03.11.95

Състав VI

4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1	0.5 % т/о
Софтиген 767	65.0 % о/о
Изопропанол (q.s.)	до 100.0 % о/о

Състав VII

4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1	0.5 % т/о
ВНТ	0.01 % т/о
Дованол DB (q.s.)	до 100.0 % о/о

Кродамол CAP е търговска смес от изопропил миристат, цетилов октаноат и стеарилов октаноат, а Дованол DB е търговско наименование за диетиленгликолбутилов етер.

Пример II

Данните по-долу дават представа за концентрацията на авермектин (нг/мл) мляко при лактиращи крави след външно приложение на някой от горните формулировки и че концентрацията на авермектин в млякото се поддържа под 48 нг/мл, която е допустимата за нулево изчакване преди консумация.

02.11.95

4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1 приложен външно концентрация (нг/мл) в мляко на лактиращи крави

Опит А: Миглиол 840 / BHT / 500 мк/кг

дни след третирането

животно #	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	13.2	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
средно	0.0	4.1	12.1	8.1	7.1	4.9	4.0	3.6
станд. откл.		2.1	8.9	4.1	2.8	2.8	2.9	1.9

станд. откл. = стандартно отклонение

Опит В: Триацетин / Миглиол 840 (50/50)/500 мкг/кг

дни след третирането

животно #	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	0.4	5.4	3.1	2.0	1.4
средно	0.0	2.5	8.4	7.2	6.2	4.7	3.5	2.5
станд. откл		1.7	6.4	3.8	1.6	1.1	1.0	0.8

Опит С: Софтиген 767 / миглиол 840 (70/30)500 мкг/кг

дни след третирането

животно #	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
средно	0.0	1.8	4.8	7.0	8.8	7.5	5.6	3.9
станд откл.		0.7	0.9	3.9	4.2	1.5	1.4	0.7

Опит D: Миглиол / Кродамол CAP (90/10) - 500 мкг/кг

дни след третирането

животно #	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
средно	0.0	5.8	9.0	7.9	7.0	4.3	3.6	3.0
станд откл.		3.1	3.9	2.2	2.0	1.0	1.5	1.3

Опит E: Миглиол / Кродамол CAP (90/10) - 250 мкг/кг

дни след третирането

животно #	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
средно	0.0	1.5	3.4	3.2	3.2	2.2	1.9	1.2
станд. откл.		1.0	1.7	1.2	0.6	0.5	0.6	1.0

Опит F: Триацетин / Миглиол 840 (50/50)/500 мкг/кг

дни след третирането

животно #	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
средно	0.0	1.8	8.8	10.4	5.0	4.5	3.0	2.0
станд. откл.		0.5	2.8	4.9	1.0	1.6	0.0	0.3

Опит G: IPA / Софтиген 767 (40/60)500 мкг/кг

дни след третирането

животно #	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
средно	0.0	0.0	0.8	1.7	2.2	3.4	2.5	2.8
станд. откл.		0.0	0.9	1.5	1.5	2.3	1.5	1.6

Забележка: Пробите с 4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1 концентрации равни или по ниски от 0.4 нг/мл се означават като 0 нг/мл.

Пример III

Опити за ефективност по отношение на Cheriopte: и ключови ендопаразити се провеждат за да се оценят някой от горните формулировки. За всеки от опитите за ефективност по отношение на Cheriopte:, четири говеда се заразяват с Cheriopte: bovis в ден 1, а третирането се извършва в ден 0. При опитите за преценка ефективността спрямо ендопаразити, животните се заразяват с Oesophagostamum, Trichuris и Dictiocaulus 17, 7 и 7 дни преди третиране с формулировката. Резултатите са дадени по-долу.

02.11.95

Брой на Cherioptes

No	ден -1	ден 7	ден 14	ден 21	ден 27	ден 35
опит 1	нетретирана контрола					
H215	32	3	0	10	0	0
H208	6	19	15	3	4	17
H229	708	5024	2546	601а	11477б	6835
H233	511	875	1430	889а	14326	1339
опит 2	4"-аа-4" деокси в Миглиол 840/Кродамол CAP/BHT при 500 мкг/кг					
H224	22	1	79	2	0	0
H223	17	0	0	0	0	0
H234	2018	1007	895	0а	0б	0
H230	378	265	2	5а	0б	150
опит 3	4" аа 4" деокси в Миглиол 840/BHT при 500 мкг/кг					
H226	182	3	0	1	0	0
H218	3	0	0	0	0	0
H228	1644	659	16	0а	0б	0
H231	233	358	603	133а	89б	5

а - ден 20

б - ден 28

4"-аа-4" деокси = 4"-ацетиламино-4"-деокси авермектин B1

4'-аа-4' деокси- преброяване на нематодите

Общия брой се базира на 10 % равни части

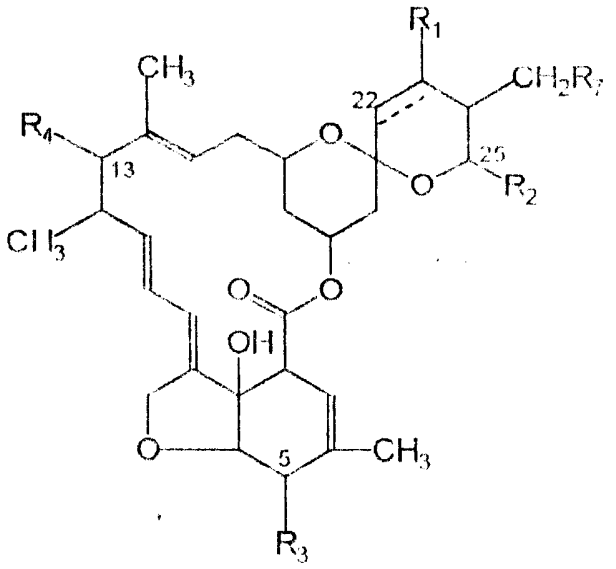
(Пребройването на Dictyocaulus са цялостни преброявания)

животни #	Oesophagost spp.възрастни	Oesophagost spp. L 4	Trichuris spp. възрастни	Dictyocaulus spp.
Опит 1	нетретирана контрола			
2477	0	0	20	3
2374	50	0	0	0
2259	0	0	50	17
41	240	0	80	14
Опит 2	4'-аа-4' деокси в Миглиол 840 Кродамол CAP/BHT (0.5 %/q.s./10%/0.01 %) при 500 мкг/кг			
2456	0	0	0	0
2478	0	0	0	0
5	0	0	0	0
2254	0	0	0	0
Опит 3	4'-аа-4' деокси в Миглиол 840 BHT (0.5 %/q.s./0.01 %) при 500 мкг/кг			
2510	0	0	0	0
2358	0	0	0	0
40	0	0	0	0
2258	0	0	0	0
Опит 4	4' аа 4' деокси в Миглиол 840 /Лауроликол/BHT (0.5 %/q.s./10%/0.01 %) при 500 мкг/кг			
2528	0	0	0	0
2443	0	0	0	0
44	0	0	0	0
2298	0	0	0	0

Друго предпочитано изпълнение (Е2) на настоящата формулировка е състав съдържащ смес от разтворители като вода и/или разтворители с относително висок парен натиск, като метанол, етанол, полимерно вещество като поливинил пиролидон, поливинил алкохол, целулозни производни като метилцелулоза, етилцелулоза, карбоксиметилцелулоза и хидроксиетилцелулоза и други подобни. Най-предпочитан е поливинилпиролидона (МТ от около 20 000 до 65 000, за предпочитане около 45 000), кожни или протеинови производни от косми като хидролизиран пшеничен протеин, хидролизиран животински протеин, желатинови производни, колагенови производни и подобни, хидроалкохолни разтворими съполимери като акрилати/трет.-октилпропенамид съполимер и подобни, и катионни кватернерни аминови соли и подобни, за които бе намерено че продължават ефективността на формулировката до пълни четири седмици. Полимерните вещества спомагат за задържане по дълго на лекарството върху кожата след изпаряването на разтворителите. Оставащия авермектин и полимер не променят вида на животинските косми върху кожата и авермектинът се освобождава чрез дифузия и/или ерозия на полимера.

Предпочитаните авермектинови съединения за Е2 имат следната структурна формула:

02.11.95



в която R_1, R_2 и R_3 имат значенията посочени по горе и R_4 означава водород, хидроксилна или полиалкокси група, а прекъснатата линия показва единична или двойна връзка в позиция 22,23, при условие,че R_2 е хидроксилна група само когато прекъснатата линия означава единична връзка.

Примери на предпочитани съединения за настоящето изобретение са:

4"-кето авермектин B1;

4"-кето авермектин B2;

4"-кето-22,23 дихидро авермектин B1;

4" кето 22,23 дихидро авермектин B2;

4"-деокси-4"-амино авермектин B1;

4" деокси 4" амино авермектин B2;

4" деокси-4"-амино 22,23 дихидро авермектин B1;

4" деокси-4" ацетиламино авермектин B1;

4"-деокси-4"-ацетиламино авермектин B2;

4"-деокси-4"-ацетиламино-22,23 дихидро авермектин B1;

4" деокси-4" ацетиламино-22,23-дихидро авермектин B2;

4" деокси-4" диметиламино авермектин B1;

4"-деокси-4"-диметиламино авермектин B2;

4" деокси-4" диметиламино-22,23 дихидро авермектин B1;

4"-деокси-4"-диметиламино-22,23-дихидро авермектин B2;

4" деокси-4" р-хлоробензенсулфониламино-22,23 дихидро авермектин B1;

4"-деокси-4"-р-хлоробензенсулфониламино-22,23-дихидро-13-О-[(2 метоксиетокси)метил] авермектин B1 агликон (по-нататък означен като 13 О-МЕМ AVM);

4"-деокси-4"-(2-метилбензенсулфониламино) авермектин B1;

4" деокси-4"-(2-метилбензенсулфониламино) авермектин B2;

13-епи-О-(метоксиметил) 22,23-дихидро авермектин B1 агликон (по-нататък означаван като 13 О МОМ-AVM).

Най-предпочитаното съединение е 22,23-дихидро-13-О-[(2-метоксиетокси)метил] авермектин B1 (по-нататък означен с 13-О-МЕМ-AVM).

Във формулировките на авермектин за външно приложение не е било възможно да се получи формулировка, която осигурява отлична продължителна ефективност срещу ектопаразити, по.специално бълхи и кърлежи. Освен това, понастоящем достъпните формулировки за външно приложение не осигуряват надежна защита срещу ендопаразити, по-специално срещу сърцевидни червей и нематоди.

Е2 формулировката на настоящето изобретение дава предимствата на течливата единична дозировъчна форма с която животното може ефективно да се третира и да се осигури с продължителна защита срещу ендопаразити и ектопаразити, по-специално бълхи, кърлежи, краста, телени червей, аскариди и сърцевидни червей. Допълнително предимство на настоящето изобретение е, че формулировката не се премества лесно при гапене на животните, лесно се разпръсква и може да се нанася и при ниски температури.

Е2 изпълнението на настоящето изобретение може да съдържа авермектиновото съединение, алкохол, вода и полимер като единствени съставки. Формулировката най-общо се приготовлява така, че с нея да се приложи авермектин от около 0.005 тегловно до около 30 % от общия състав, за предпочитане от 0.1 до 10 % тегловно и най-предпочитано около 5 % тегловно от активното вещество. Предпочитана доза от 0.5 до 50 мг/кг се прилага с формулировката при обем от 0.05 до 4.0 мл/кг телесно тегло. Полимерът присъства в състава на настоящето изобретение в количество от порядъка на 0 % до 20 % т/о и за предпочитане от около 0.5 до 10 % т/о от теглото на общия състав и до 95 % по обем от алкохол, като се долее до 100 % с вода.

Предпочитаното изпълнение на Е2 съдържа освен полимер, алкохол, вода и авермектиново съединение, още и допълнителни съставки като антиоксиканти и гликол, глицериди, гликолови етери и на тяхни производни. Антиоксидантите обикновено се прибавят към формулировката в количества от порядъка на 0.005 до 1.0 % (т/о) и могат да представляват пропил галат, ВНА (бутилиран хидроксианизол), ВНТ (бутилиран хидрокситолуен), монотиоглицерол и други подобни, като се предпочита ВНТ.

Е2 формулировката се приготовлява като се разтвори авермектиновото съединение в предвиденото количество алкохол. След това антиоксидантът и едно от полимерните вещества изброени по-горе се разтварят в сместа от алкохол/авермектин. След това обемът се напълва до 100 % чрез прибавяне на останалото количество вода, като при това разтворът се бърка до пълно хомогенизиране. Друга възможност е или ВНТ или полимерът, или двата да се прибавят преди да се постави авермектиновото съединение.

Следващите примери дават по-ясна представа за Е2 изпълнението на изобретението, без при това да го ограничават.

Примери за Е2 съгласно изобретението

Използваните Е2 формулировки на изобретението зависят от конкретното авермектиново съединение и от приложението. За да се изпита ефективността на Е2 формулировките срещу бълхи и кърлежи, се получават следните състави:

Състав VIII

13-О-МЕМ-АВМ		0.3 % т/о
поливинил пиролидон		5.0 % т/о
Кремофор RH-40		1.0 % т/о
Безводен (денатуриран) етанол		40.0 % о/о
Софтиген 767		20.0 % о/о
Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о

Състав IX

13-О-МЕМ-АВМ		0.3 % т/о
поливинил пиролидон		5.0 % т/о
Безводен (денатуриран) етанол		75.0 % о/о
Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о
ВНТ		0.01 % т/о

Състав X

13-О-МЕМ-АВМ		5.0 % т/о
поливинил пиролидон		5.0 % т/о
Безводен (денатуриран) етанол		90.0 % о/о
Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о
ВНТ		0.01 % т/о

Състав XI

13-О-МЕМ-АВМ		0.6 % т/о
поливинил пиролидон		5.0 % т/о
Безводен (денатуриран) етанол		75.0 % о/о

02.11.05

Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о
Витамин Е		0.02 % о/о

Състав XII

13 О-МЕМ-AVM		0.6 % т/о
хидролизиран пшеничен протеин		3.0 % т/о
Безводен (денатуриран) етанол		90.0 % о/о
Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о
Витамин Е		0.02 % о/о

Състав XIII

13 О-МЕМ-AVM		0.6 % т/о
Глицерин		2.0 % т/о
Безводен (денатуриран) етанол		90.0 % о/о
Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о
Витамин Е		0.02 % о/о

Състав XIV

13 О МЕМ AVM		0.6 % т/о
поливинил пиролидон		5.0 % т/о
Безводен етанол		80.0 % о/о
Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о
Витамин Е		0.02 % о/о
Миглиол		0.5 % о/о

Състав XV

13-О-МЕМ-AVM		0.6 % т/о
акрилати/трет.-октилпропенамид	съполимер	1.0 % т/о
поливинил пиролидон		2.0 % т/о
Безводен етанол		80.0 % о/о

02.11.95

Вода (q.s.)	до	100.0 % о/о
Витамин Е		0.02 % о/о

Софтиген 767 е търговско наименование за PEG-6 капринов/капратов глицерид, Кремафор RH-40 е търговско наименование за смес от глицерол полиетилен и гликол оксистеарат и Етоцел е търговско наименование за етилцелулоза.

Съставът Х се прилага външно на много места, обикновено на 2 до 6 точки на равни разстояния между задната част на и врата и главата до опашката на нападнатото от бълхи куче. Извършва се преброяване на живите паразити върху кучето като се реши козината през определен интервал от време. Наблюдаваните убити бълхи и вариращото количество от 13-О-МЕМ AVM са дадени в таблица 1 по-долу, като 60 кучета са разпределени в четири опитни групи. Кучетата са заразени с 100 гладни, възрастни бълхи по време означено със стрелка надолу (↓), което е равно на три дни преди провеждане на преброяването на бълхите. Третирането се извършва в ден нулев. На таблица 2 са дадени резултатите от подобен опит показващ ефективността на състав съдържащ 13 О МЕМ AVM (означен 2 МЕМ) в различни свързващи вещества при борба с кърлежи.

Настоящата формулировка може да се прилага външно върху топлокръвни животни за да осигури дългосрочно действащо лечение и защита по отношение на ендопаразити и ектопаразити, било локално на местото на нападението или върху повече места, обикновено 2 до 6 точки (многоточково приложение) по гърба на домашни животни като говеда, овце, котки, кучета и подобни.

Таблица 1

Ефективност на 13-O-MEM AVM във свързващо вещество съдържащо 90 % о/о безводен етанол, 5 % о/о PVP с МТ около 45 000 0.01% т/о BHT и до 100% вода срещу бълхи (Ctenocephalides felis) в опити 13979 и 13981

? MEM

Вариант	контро-ла	10 мг/кг	15 мг/кг	20 мг/кг	25 мг/кг
Брой на третираните кучета					
опит 13979	6	6	6	6	6
опит 13981	6	6	6	6	6
Брой на преброените бълхи (% намаление в сравнение с контролата)					
ден -1 ↓					
опит 13979	66.3	71.7	64.1	65.2	70.2
опит 13981	80.4	80.5	82.1	81.0	83.6
средно	73.0	76.0	72.5	72.7	76.6
ден 0 третиране					
ден 3					
опит 13979	78.9	1.5	0.0	0.6	0.7
опит 13981	75.0	1.7	3.8	0.9	1.2
средно	76.9	1.6 (97.9 %)	1.2 (98.4 %)	0.8 (99.0 %)	0.9 (98.9 %)
ден -13 ↓					
ден 16					
опит 13979	101.5	14.0	4.1	0.5	0.3
опит 13981	85.6	5.3	4.8	0.3	0.1
средно	93.2	8.7 (90.7%)	4.5 (95.2 %)	0.4 (99.5%)	0.2 (99.8%)

09.11.95

Таблица 1 - продължение

Вариант ден 20 ↓	контро- ла	10 мг/кг	15 мг/кг	20 мг/кг	25 мг/кг
ден -23					
опит 13979	86.5	14.9	7.9	1.2	1.0
опит 13981	80.9	8.6	4.0	4.1	1.4
средно	83.7	11.3 (86.5%)	5.6 (93.3%)	2.4 (97.2%)	1.2 (98.5%)
ден -30 ↓					
ден 33					
опит 13979	85.0	39.8	18.2	5.2	2.9
опит 13981	86.0	48.4	5.0	26.2	3.3
средно	85.6	43.9 48.7%)	5.0 (88.6%)	12.0 (86.0%)	3.1 (96.4%)

[1] Геометрично средно, базирано на трансформиране lnброй + 1)

Таблица 2

Брой кърлежи

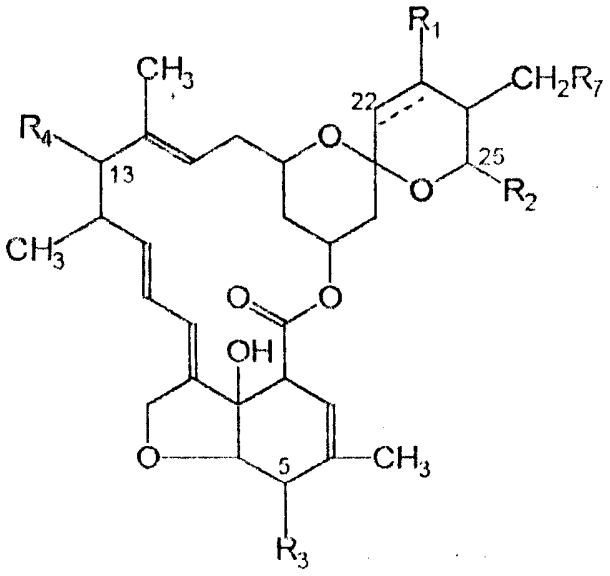
група	куче#	↓0	1	2	↓14	15	↓21	22	↓28	29
					дни					
опит 1										
нетретирана	1207	13	8	9	13	15	14	22	14	17
контрола	1441	7	7	11	17	17	31	33	21	26
	1668	18	21	19	11	11	19	26	13	13
	1657	16	18	17	18	18	19	18	27	16
	1680	13	10	12	12	12	20	20	19	13
	1686	17	12	14	13	13	21	26	19	17
средно геометрично		13.5	11.8	13.3	13.8	15.1	20.1	23.7	18.3	16.5
опит 2	1700	6	0	0	5	0	12	1	12	5
2-МЕМ	1669	13	9	6	4	2	12	6	11	11
етанол/вода	1595	12	7	6	0	0	0	0	0	0
– PVP/витам.Е	1304	6	8	1	2	0	12	1	14	5
2 мл/кг	1667	18	12	6	4	0	8	9	10	6
	1656	8	4	2	2	0	8	2	5	2
средно геометрично		9.7	5.8	2.8	2.3	0.2	5.6	2.7	6.3	3.7
% намаление		-	57.4	80.7	83.1	98.7	72.4	91.3	65.4	77.7

опит 3	1674	20	2	0	4	0	6	2	7	6
2-МЕМ	1314	10	2	0	0	0	2	0	0	0
етанол/вода	1515	12	4	1	2	0	0	1	1	0
+ PVP/витам.Е	1274	13	0	2	2	0	7	5	10	12
1 мл/кг	1553	9	3	3	9	0	13	6	4	2
	1303	12	8	2	1	0	19	10	9	9
средно геометрично		12.8	2.4	1.0	1.1	0	5.0	2.7	3.5	2.7
% намаление		-	79.4	92.2	91.9	100	75.1	88.4	80.6	83.4
опит 4	1268	25	11	3	3	1	12	9	11	7
2-МЕМ	1659	15	11	4	1	0	5	1	18	4
етанол/вода	1656	14	9	5	1	0	6	1	12	3
+ PVP/BHT	1410	14	6	0	3	1	6	2	7	7
2 мл/кг	1282	15	5	0	2	0	0	0	10	5
	2412	20	3	1	0	0	9	16	6	3
средно геометрично		16.8	6.9	1.5	1.4	0.3	4.8	2.6	10.1	4.3
% намаление		-	41.3	88.7	89.8	98.3	76.1	89.2	45.1	72.2

02.11.95

Патентни претенции

1. Формулировка за външно приложение съдържаща от около 40 до 100 % q.s., о/о гликол, глицерид или тяхно производно като носител, от около 0 % до около 20 % полимерно вещество и от 0,005 до 10 % т/о авермектиново съединение с формула:



в която прекъснатата линия означава единична или двойна връзка в позиция 22,23;

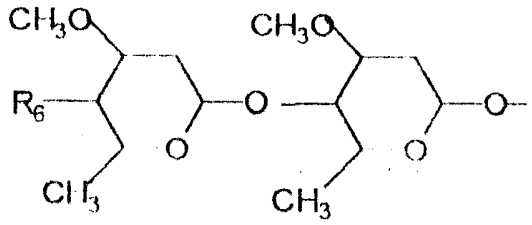
R_1 означава водород или хидроксилна група при условие че R_1 присъства само когато прекъснатата линия означава единична връзка;

R_2 означава алкил съдържащ от 1 до 6 въглеродни атома или алкенил съдържащ от 3 до 6 въглерода или циклоалкил съдържащ от 3 до 8 въглеродни атома,

R_3 означава хидрокси, метокси или=NOR_5 където R_5 означава водород или нисш алкил;

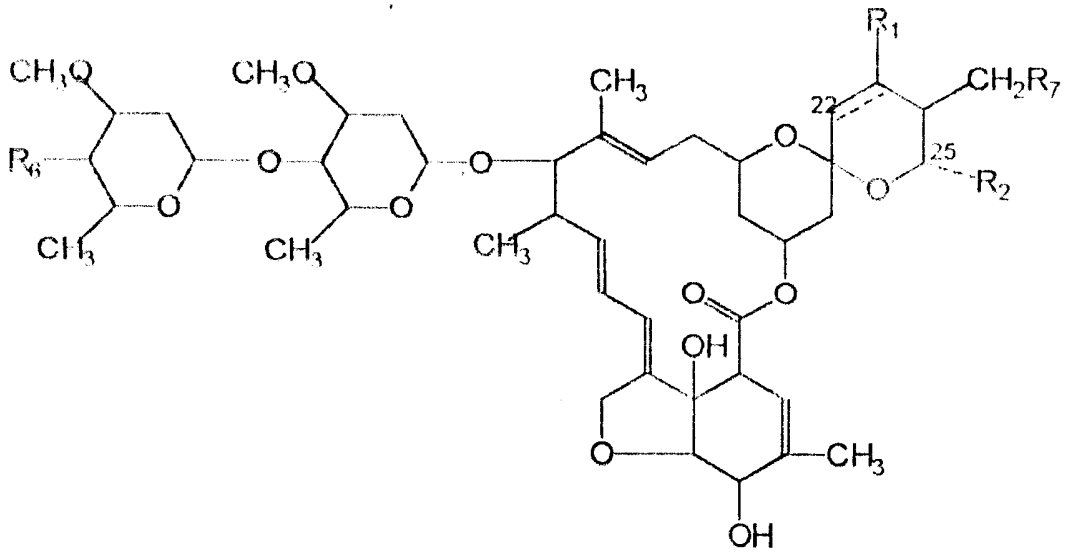
R_7 означава водород, хидрокси група или нисш алкил и

R_4 е водород, хидрокси група, поли C_{1-6} алкокси или



в която R_6 означава хидокси, амино, моно- или ди C_{1-6} алкиламино или C_{1-6} алканоиламино.

2. Формулировка съгласно претенция 1, в която R_4 означава



в която R_1, R_2 и R_6 имат значенията посочени в претенция 1.

3. Формулировка съгласно претенция 1, която съдържа от 0.01 до 5 % т/о от авермектиновото съединение.

4. Формулировка съгласно претенция 1, в която носителят е олеинов алкохол, пропиленгликол, дикаприлат/дикапрат, пропилен гликол лаурат, диетилен гликол моноетилов етер, диетилен гликол монобутилов етер, диетиленгликол диетилов етер, PEG-6 каприлов/капров глицерид, ацетилиран моноглицерид, триацетин, каприлов/капров триглицерид, каприлов/капров диглицерил сукцинат или полигликолизирани глицериди.

5. Формулировка съгласно претенция 4, в която носител е пропилен дикаприлат/дикапрат или каприлат/капрат глицерид.

6. Формулировка съгласно претенция 1, която съдържа в допълнение към носителя и авермектиновото съединение и антиоксидант в количество от 0.005 до 1.0 % т/о.

7. Формулировка съгласно претенция 6 в която антиоксиданта е н-пропил фалат, ВНА, ВНТ или монотиоглицерол.

8. Формулировка съгласно претенция 6 в която антиоксиданта е ВНТ.

9. Формулировка съгласно претенция 1, която евентуално съдържа до 60 % о/о добавка, като добавката е Кродамол Сар, глицерол форман, Туин 80 или пропиленгликол.

10. Формулировка съгласно претенция 1, състояща се от 100 % q. s.o/o пропилен дикаприлат/дикапрат или каприлат/капрат глицерид, от около 0.005 до 0.05 % т/о ВНТ и от около 0.01 до 5 % т/о 4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1.

11. Формулировка съгласно претенция 10, състояща се от 0.5 % т/о 4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1 и 0.01 % т/о ВНТ.

12. Формулировка съгласно претенция 1, в която гликоловото производно е от около 1 % до около 95 % о/о алкохол и която съдържа от около 0.01 до около 20 % т/о полимерно вещество като до 100 % се прибавя вода.

13. Формулировка съгласно претенция 12, в която R_4 означава водород, хидрокси или полиалкокси група.

14. Формулировка съгласно претенция 12, която съдържа от 0.1 до 5.0 % т/о авермектиново съединение и 5.0 до 10 % полимерно вещество и в която R_4 на авермектиновото съединение е $CH_3OCH_2CH_2OCH_2O$.

15. Формулировка съгласно претенция 12, в която полимерното вещество е поливинил пиролидов, поливинил алкохол, метилцелулоза, етилцелулоза, карбоксиметилцелулоза, хидроксиметилцелулоза, хидролизиран пшеничен протеин, хидролизиран животински протеин,

желатинови производни, колагенови производни, акрилати/грет-октилпропенамид съполимер или кватернерни аминови соли и алкохола представляващия етанол, метанол, изопропанол или бутанол.

16. Формулировка съгласно претенция 15 в която полимерният продукт е поливинил пиролидон и алкохола е етанол.

17. Формулировка съгласно претенция 16 в която поливинилпиролидона има молекулно тегло от около 20 000 до около 65 000.

18. Формулировка съгласно претенция 17 в която поливинилпиролидона има молекулно тегло 45 000.

19. Формулировка съгласнопретенция 12 в която евентуално се съдържа антиоксидан подбран между н-пропилгалат, BHA, BHT и монотиоглицерол в количество от около 0.005 до 1.0 % т/о и добавка до 50 % о/о, която добавка може да бъде пропиленгликол, Туин 80, Кродамол/CAP, витамин Е или глицерол формал.

20. Формулировка за външно приложение директно върху кожата на животно за ефективно лечение от паразитни нападения състояща се от 5.0 % т/о поливинил пиролидон с молекулно тегло 45 000, 5.0 % т/о 22,23-дихидро-13-О-[(2-метоксиетокси)метил]авермектин B1 агликон, 90 % о/о етанол, вода в количество до 100 % и 0.01 % т/о BHT.

21. Метод за получаване на формулировка съгласно претенция 1, който се състои в разтваряне на авермектиново съединение в около 50 % от обема на носителя и добавяне на останалия носител до окончателния обем.

22. Метод съгласно претенция 10, в който допълнителния разтворител и антиоксидант може да се смеси с носителя преди прибавянето на авермектина или да се прибави разтворителя или добавката до крайния обем.

23. Метод за получаване на формулировка съгласно претенция 12, който се състои в разтваряне на авермектиновото съединение в

03.11.95

алкохола за да се образува бистър разтвор, прибавя се и се разтваря антиоксиданта и полимерното вещество в разтвора, прибавя се добавката, наглася се обема до 100 % чрез прибавяне на вода и бъркане до хомогенизиране на разтвора.

24. Метод за лечение и предпазване на животни от вътрешни и външни паразити, състоящ се във външно прилагане върху кожата на животното на формулировка съгласно претенция 1.

25. Метод за лечение и предпазване на животни от вътрешни и външни паразити, състоящ се във външно прилагане върху кожата на животното на формулировка съгласно претенция 12.

В авермектиновите формулировки за външно приложение не е било възможно да се получи формулировка, която да осигури приемлива ефективност срещу ектопаразити, по-специално Chorioptes. Освен това, понастоящем достъпните формулировки за външно приложение не осигуряват нулев карантинен период за млякото при прилагане на ендоектоциди, с което се изключва възможността за използване на такива съединения при лактиращи животни.

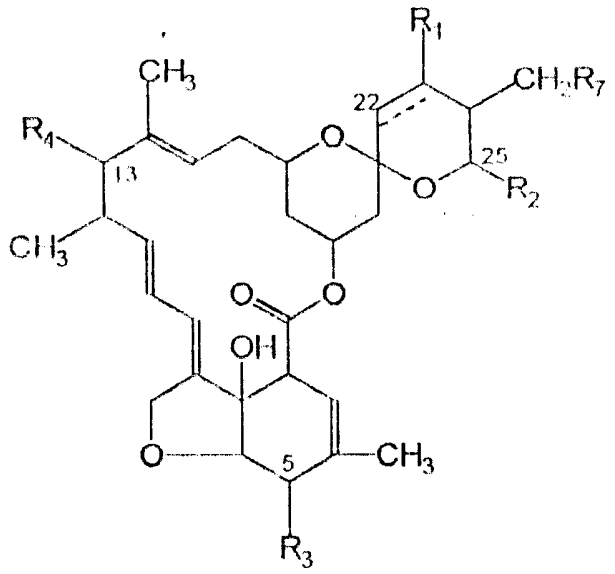
Предимства на формулировката за външно приложение чрез изливане Е1 от настоящето изобретение е, че осигурява на животните ефективно лечение и защита срещу ендопаразити и ектопаразити, по-специално Chorioptes, като в същото време поддържа концентрация на активното вещество в млякото на лактиращите животни под допустимата концентрация за консумация от хора. Допълнително предимство на това изобретение е, че формулировката не е запалима, не се измива лесно от дъжд, добре се разпределя при студено време и добре се нанася с понастоящем достъпните дозиращи устройства.

Е1 може да съдържа авермектиново съединение и гликолов или глицериден носител като единствени съставки. Най-общо формулировката се приготвя за да нанесе сигурно и ефективно количество от 0.005 до 10 % тегловно от авермектиновото съединение, по-добре от 0.01 до 5 тегловни процента. Предпочита се формулировката да съдържа около 0.5 % авермектин. При предпочитан дозиращ обем от около 5 мл за третиране на 50 кг животинско тегло, формулировката съдържа от около 1.0 до 50 мг авермектиново съединение за мл разтвор. Гликоловият или глицеридният носител се прибавя към формулировката от около 40 до 100 % q. s. o/o (q.s.= необходимото количество за достигане общ обем 100 % o/o).

При най-предпочитаното изпълнение на формулировката Е1, тя съдържа в допълнение към гликола, глицерида или техните производни и авермектиновото съединение, и антиоксидант, като пропилгалат, ВНА

Патентни претенции

1. Течлива единична дозировъчна форма за външно приложение за лечение на ектопаразити и ендопаразити, която осигурява нулев карантинен период при консумация на мляко от лактиращи животни, която съдържа от 0.005 до 10 % т/о авермектиново съединение с формула:



в която прекъснатата линия означава единична или двойна връзка в позиция 22,23;

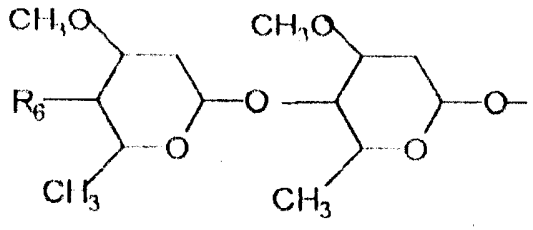
R_1 означава водород или хидроксилна група при условие че R_1 присъства само когато прекъснатата линия означава единична връзка;

R_2 означава алкил съдържащ от 1 до 6 въглеродни атома или алкенил съдържащ от 3 до 6 въглерода или циклоалкил съдържащ от 3 до 8 въглеродни атома;

R_3 означава хидрокси, метокси или $=NOR_5$ където R_5 означава водород или нисш алкил;

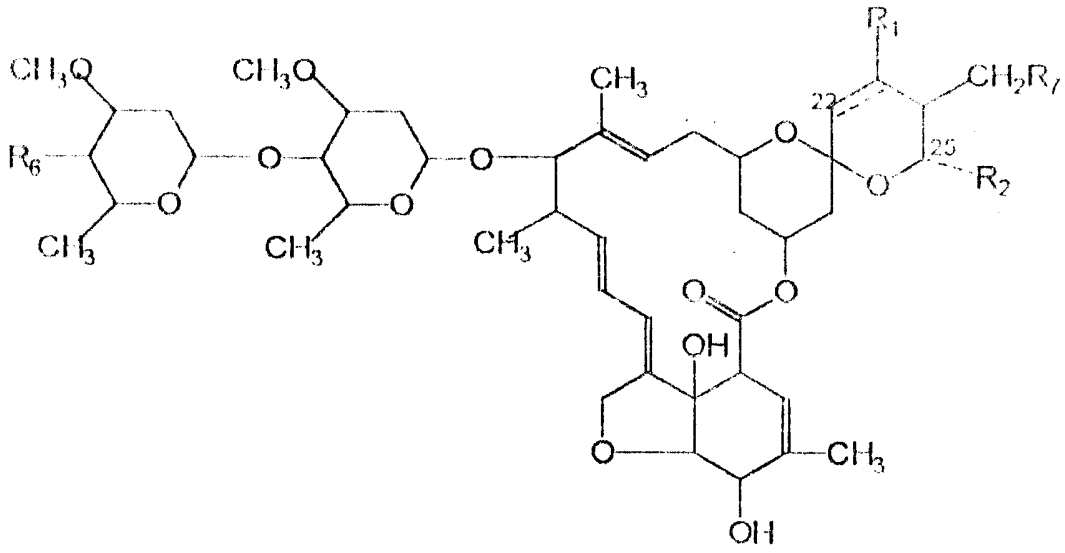
R_7 означава водород, хидрокси група или нисш алкил и

R_4 е водород, хидрокси група, поли C_{1-6} алкокси или



в която R_6 означава хидокси, амино, моно- или ди C_{1-6} алкиламино или C_{1-6} алканоиламино и от около 40 % до 100 % о/о глицеридeн носител представляващ пропилен дикаприлат/дикапрат или дикаприлат/дикапрат триглицерид.

2. Формулировка съгласно претенция 1, в която R_4 означава



в която R_1, R_2 и R_6 имат значенията посочени в претенция 1.

3. Формулировка съгласно претенция 1, която съдържа от 0.01 до 5 % т/о от авермектиновото съединение.

4. Формулировка съгласно претенция 1, която съдържа евентуално антиоксидант в количество от 0.005 до 1.0 % т/о.

5. Формулировка съгласно претенция 4 в която антиоксиданта е н-пропил фалат, BHA, BHT или монотиоглицерол.

6. Формулировка съгласно претенция 5 в която антиоксиданта е BHT.

7. Формулировка съгласно претенция 1, която евентуално съдържа разтворител като Кродамол Cap, глицерол форман, Туин 80 или пропиленгликол до 60 % о/о.

8. Формулировка съгласно претенция 1, състояща се от 100 % q. s. о/о пропилен дикаприлат/дикапрат или каприлат/капрат глицерид, от около 0.005 до 0.05 % т/о ВНТ и от около 0.01 до 5 % т/о 4" ацетиламино-4" деоксиавермектин B1.

9. Формулировка съгласно претенция 10, състояща се от 0.5 % т/о 4"-ацетиламино-4"-деоксиавермектин B1 и 0.01 % т/о ВНТ.

10. Метод за получаване на формулировка съгласно претенция 1, който се състои в разтваряне наот около 0.005 до около 10 % т/о авермектиново съединение от претенция 1 в около 40 % до около 50 % о/о от общия обем на глицеридния носител добавяне на останалия носител до окончателния обем.

11. Формулировка за директно нанасяне върху кожата на животното за ефективно лечение на паразитни заболявания състояще се от 5.0 % т/о поливинил пиролидон с молекулно тегло 45 000, 5.0 % т/о 22,23-дихидро-13-О [(2-метоксиетокси)метил] авермектин B1 агликон, 90 % о/о етанол, допълнено до 100 % с вода и 0.01 % ВНТ.

12. Метод за лечение и предпазване на животни от вътрешни и външни паразити, състоящ се във външно прилагане върху кожата на животното на формулировка съгласно претенция 1.