



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2396006 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.04.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.12.19
(86)	Europeisk søknadsnr	10703519.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.02.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.21
(30)	Prioritet	2009.02.16, US, 152911 P 2009.06.24, US, 219837 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	AH USA 42 LLC, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, USA
(72)	Oppfinner	COSTA, Alvimar, Jose, Av. Clotilde Verri 399Nova Jaboticabal, 14870-000 Sao Paulo, Brasil SECREAST, Stephen, Lee, Pfizer Global Research&Development7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA VALARELLI, Rodrigo, Pfizer Brazil Alexandre Dumas 1711, 04717-004 Sao Paulo, Brasil

(54)	Benevnelse	Høydose doramektinformulering
(56)	Anførte publikasjoner	DE-A1- 19 638 045 EP-A1- 0 393 890 WO-A1-00/35445 WO-A1-97/11709 WO-A2-97/46204 WICKS S R ET AL: "Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin" VETERINARY PARASITOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/0304-4017(93)90219-D, vol. 49, no. 1, 1 July 1993 (1993-07-01), pages 17-26, XP023712220 ISSN: 0304-4017 [retrieved on 1993-07-01]

HØYDOSE DORAMEKTINFORMULERING

OPPFINNELSENS OMRÅDE

- 5 Denne oppfinnelsen vedrører generelt feltet for antiparasittsammensetninger. Særlig vedrører denne oppfinnelsen en høydose doramektinsammensetning som er effektiv og tilveiebringer en kort tilbakeholdelsestid for behandlede dyr.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

- 10 Bredspektrede makrosykliske laktoner, for eksempel avermektiner og milbemycin, er antiparasittmidler med anvendbarhet som ormemiddel, endoparasittmiddel, ektoparasittmiddel, middmiddel og insektmiddel. Parasitter som kan kontrolleres med disse bredspektrede midlene, inkluderer:
- 15 gastrointestinale rundormer (f.eks. *Ostertagia* spp., *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Bunostomum* spp., *Strongyloides* spp., *Oesophagostomum* spp. og *Trichuris* spp.); lungeormer (f.eks. *Dictyocaulus viviparus*); øyeormer (f.eks. *Thelazia* spp.); billelarver på parasittstadium (f.eks. *Hypoderma* spp.) og *Dermatobia hominis*); bite- og sugelus (f.eks. *Damalinia bovis*, *Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli* og *Solenopotes capillatus*); flått (f.eks. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*); midd (f.eks. *Psoroptes bovis* og *Sarcoptes scabiei*); amerikanske sårfluer (f.eks. *Cochliomyia hominivorax*); og hornfluer (f.eks. *Haematobia irritans*).
- 20 US patenter 6,063,394, 6,699,847 og US 6,617,314 vedrører injiserbare sammensetninger inneholdende avermektiner og/eller milbemycin i triglyseridoljer (sesamolje, ricinusolje, fraksjonert kokosnøttolje), etyloleat; mellomkjedede triglyserider eller glykolestere eller fettsyreestere; koløsemidler valgt fra en- eller flerverdige alifatiske eller aromatiske alkoholer og derivater
- 25 derav; og hjelpestoffer slik som antioksidanter og konserveringsmidler.
- 30 US patent 6,174,540 vedrører en langtidsvirkende injiserbar sammensetning omfattende et terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av insektmidler, middmidler, parasittmidler, vekstforsterkere og oljeløselig NSAIDS; hydrogenert ricinusolje; og en hydrofob bærer omfattende triacetin, benzolbenzoat eller
- 35

etyloleat, eller kombinasjoner derav; og acylerte monoglyserider, diverse mellomkjedede estere, eller en kombinasjon derav.

US patent 5,089,480 vedrører avermektiner og sammensetninger derav. US
5 patent 6,001,822 vedrører en farmasøytisk sammensetning omfattende en
løsning av doramektin i et løsemiddel bestående av sesamolje og etyloleat. En
injiserbar doramektinsammensetning inneholdende 1 % (vekt/volum)
doramektin (10 mg/ml) i en kombinasjon av sesamolje og etyloleat selges av
Pfizer under varemerket Dectomax® for behandling av parasittinfeksjoner i kveg.

10 Etter behandling kan residuale makrosykliske laktoner finnes i dyrevæv i lengre
tidsperioder. Når et dyr behandles med et makrosyklisk lakton, finnes det
følgelig en tilbakeholdelsestid hvor dyret ikke kan slaktes for menneskeføde.
Spesifikt, når slaktefe gis en enkeltdose med doramektin ved den anbefalte
15 dosen på 200 µg/kg kroppsvekt, som tilsvarer 10 mg/110 pund kroppsvekt, er
tilbakeholdelsestiden 35 dager.

Videre er det kjent at mange parasitter kan og har blitt resistente overfor mange
av de gjeldende kommersielle antiparasittiske produktene. I et forsøk på å
20 bekjempe resistens har høyere doser av antiparasittmidlene blitt formulert. Som
beskrevet over har avermektiner og milbemycin blitt formulert med ricinusolje
og etyloleat på grunn av deres økte løselighet. Følgelig tilsvarer høy løselighet en
høy oljeaffinitet som påvirker frigivelsesraten av legemiddelet fra oljen. Når
legemiddelkonsentrasjonen øker, gis det en saktere frigivelsesrate som er
25 forbundet med en lengre tilbakeholdelsestid. I noen tilfeller vil høye doser av
avermektin og milbemycin felles ut av løsning som et resultat av en lav
fordelingskoeffisient mellom olje og legemiddel. Hvis dette skjer, kan residuale
legemiddelkonsentrasjoner ved injeksjonsstedet være høye. Følgelig er
absorpsjons- og frigivelsesraten lav, og tilbakeholdelsestiden forlenges. Kveg
30 dosert med høyere konsentrasjoner av avermektiner og/eller milbemycin kan
derfor ikke slaktes betimelig, noe som derved øker
buskapsadministrasjonskostnader og dernest forbrukerkostnaden.
Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en høy
dose av doramektin, som tilveiebringer økt effektivitet mot parasitter med en
35 betydelig kortere tilbakeholdelsestid.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Denne oppfinnelsen vedrører en veterinærmedisinsk akseptabel antiparasittisk høydose doramektinsammensetning videre omfattende et langkjedet triglyserid, et koløsemiddel og eventuelt ett eller flere hver av et konserveringsmiddel og hjelpestoff.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen (a) 3–6 vekt-% doramektin; (b) 39–60 volum-% bomullsfrøolje; (c) 30–50 volum-% benzylbenzoat; og eventuelt ett eller flere hver av et konserveringsmiddel og hjelpestoff.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen 3–6 vekt-% doramektin. Doramektin er foretrukket 3–4 vekt-%. Doramektin er mer foretrukket 3,5 vekt-%.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen 39–60 volum-% bomullsfrøolje. Foretrukket 50–60 volum-% bomullsfrøolje og mer foretrukket 55 volum-% bomullsfrøolje.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen 30–50 volum-% benzylbenzoat. Benzylbenzoat er foretrukket 35–45 volum-% og mer foretrukket 39 volum-%.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen minst ett konserveringsmiddel. Konserveringsmiddelet er foretrukket tokoferol. Konserveringsmiddelet er mer foretrukket tokoferolacetat.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen minst ett hjelpestoff. Hjelpestoffet er foretrukket benzylalkohol.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen minst ett hver av et konserveringsmiddel og et hjelpestoff. Det foretrukne og mer foretrukne konserveringsmidlet og foretrukne hjelpestoffet er som definert over.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sammensetningen 3,5 vekt-% doramektin, 55 volum-% bomullsfrøolje, 39 volum-% benzybenzoat, 6 volum-% benzyalkohol og 0,05 vekt-% tokoferolacetat.

5 I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en anvendelse for forhindring, behandling eller bekjemping av parasitter i dyr, som omfatter administrering til dyret som har behov for det, en effektiv mengde av den veterinærmedisinske høydose doramektinsammensetningen. Det foretrukne dyret er husdyr. Det mest foretrukne dyret er kveg.

10

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en anvendelse for parenteral administrering av den antiparasittiske høydose doramektinsammensetningen. Sammensetningen administreres foretrukket intramuskulært eller subkutant. Den antiparasittiske høydose doramektinsammensetningen administreres mer foretrukket subkutant.

15

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en veterinærmedisinsk kombinasjonssammensetning omfattende a) doramektin, b) ett eller flere andre antiparasittmidler, c) bomullsfrøolje, d) benzybenzoat og eventuelt e) ett eller flere hver av et konserveringsmiddel og hjelpestoff. Doramektin er foretrukket ca. 1–3 vekt-% og de andre antiparasittmidlene, alene eller i kombinasjon, er ca. 1–3 vekt-%.

20

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en veterinærmedisinsk kombinasjonssammensetning hvor det foretrukne andre antiparasittmiddelet er valgt fra ivermektin, abamektin, eprinomektin og moksidektin.

25

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en veterinærmedisinsk kombinasjonssammensetning omfattende doramektin og abamektin, doramektin og eprinomektin, doramektin og ivermektin, og doramektin og moksidektin.

30

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en veterinærmedisinsk kombinasjonssammensetning omfattende doramektin og to andre antiparasittmidler valgt fra abamektin, eprinomektin, ivermektin og moksidektin (f.eks. doramektin, abamektin og ivermektin; doramektin, ivermektin og eprinomektin; doramektin, ivermektin og moksidektin; og lignende).

35

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en veterinærmedisinsk kombinasjonssammensetning omfattende a) 1–3 vekt-% doramektin, b) 1–3 vekt-% av ett annet antiparasittmiddel eller 1–3 % kombinert vekt av flere enn ett annet antiparasittmiddel, c) 39–75 volum-% bomullsfrøolje, d) 25–50 volum-% benzybenzoat og eventuelt e) ett eller flere hver av et konserveringsmiddel og hjelpestoff. De foretrukne og mest foretrukne andre antiparasittmidlene, konserveringsmidlene og hjelpestoffene er som definert heri.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en fremgangsmåte for forhindring, behandling eller bekjempelse av parasitter i dyr, som omfatter administrering til dyret som har behov for det, en effektiv mengde av den veterinærmedisinske kombinasjonssammensetningen. Det foretrukne dyret er husdyr. Det mest foretrukne dyret er kveg.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en anvendelse av parenteral administrering av kombinasjonssammensetningen. Kombinasjonssammensetningen administreres foretrukket intramuskulært eller subkutan. Den høydose kombinasjonssammensetningen administreres mer foretrukket subkutan.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter den veterinærmedisinske sammensetningen eller den veterinærmedisinske kombinasjonssammensetningen, som beskrevet over, videre minst ett eller flere fettløselige vitaminer. De foretrukne fettløselige vitaminene er vitamin A, D og E. De foretrukne konserveringsmidlene for de vitaminberikede sammensetningene er fenol, m-kresol, BHA og BHT. De mer foretrukne konserveringsmidlene er BHA og BHT.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en anvendelse for forhindring, behandling eller bekjempelse av parasitter i dyr, som omfatter administrering til dyret som har behov for det, en effektiv mengde av den veterinærmedisinske sammensetningen eller den veterinærmedisinske kombinasjonssammensetningen med et fettløselig(e) vitamin(er). Det foretrukne dyret er husdyr, det mest foretrukne dyret er kveg.

I et annet aspekt ved oppfinnelsen er en anvendelse av parenteral administrering av den veterinærmedisinske sammensetningen eller den veterinærmedisinske kombinasjonssammensetningen med minst ett eller flere fettløselige vitaminer. Sammensetningene administreres foretrukket intramuskulært eller subkutan. Sammensetningene administreres mer foretrukket subkutan.

DETALJERT BESKRIVELSE

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en høydose doramektinsammensetning som er nyttig som et effektivt antiparasittmiddel og tilveiebringer reduserte tilbakeholdelsestider for dyr etter administrering.

Tegninger

Figur 1 viser effektiviteten til enkelthøydose doramektin og enkelthøydose ivermektin i kveg mot *D.hominis*-larver.

Definisjoner

For den foreliggende oppfinnelsens formål, som beskrevet og ifølge kravene heri, er følgende betegnelser og fraser definert som følger:

"Dyr", som brukt heri, med mindre annet er angitt, henviser til et individuelt dyr som er medlem av den taksonomiske klassen Pattedyr (Mammalia). Ikke-eksluderende eksempler på dyr inkluderer hunder, katter, hester, svin, sauer, geiter og kveg.

"Parasitt" eller "parasitter", som brukt heri, med mindre annet er angitt, henviser til endoparasitter og ektoparasitter inkludert midd, insekter, innvollsormer, og deres respektive larver, pupper, billelarver, nymfer og lignende

"Parenteral", som brukt heri, med mindre annet er angitt, henviser til en form for administrering som er intramuskulær (f.eks. inn i en muskel), subkutan

(f.eks. under huden), intradermal (f.eks. inn i selve huden) og intravenøs (f.eks. inn i en åre).

5 "Konserveringsmiddel/-midler", som anvendt heri, med mindre annet er angitt, henviser til et stoff eller stoffer som tilsettes til sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen for å beskytte dem mot mikrobiell aktivitet og kjemisk reaksjon. Betegnelsen inkluderer antioksidanter (frie radikale scavengers) som beskytter sammensetningene mot kjemiske reaksjoner ved å scavenge frie radikaler og derved eliminere elektronoverføring fra en forbindelse eller substans
10 til en annen.

"Behandling", "behandle" og lignende, som brukt heri, med mindre annet er angitt, henviser til reversering, lindring eller forebygging av forstyrrelsen eller tilstanden som betegnelsen gjelder. Følgelig kan behandling henvise til
15 administrering av sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen til et dyr som på tidspunktet for administreringen ikke er rammet av forstyrrelsen eller tilstanden.

"Veterinærmedisinsk akseptabel" – som brukt heri, med mindre annet er angitt, angir at stoffet eller sammensetningen må være kjemisk og/eller toksikologisk kompatibel med de andre ingrediensene omfattende en sammensetning, og/eller med dyret som behandles med dette/denne.

"Tilbakeholdelsestid", som brukt heri, med mindre annet er angitt, henviser til
25 tidsperioden (f.eks. dager) etter den siste dosen med legemiddeladministrering i løpet av hvilken dyret ikke kan slaktes for menneskeføde.

Beskrivelse

30 Denne oppfinnelsen vedrører en høydose doramektinsammensetning omfattende 3–6 % (vekt/volum) doramektin, 39–60 % (volum/volum) bomullsfrøolje og 30–50 % (volum/volum) benzylbenzoat. Eventuelt kan sammensetningen inneholde ett eller flere hjelpestoffer inkludert antioksidanter, konserveringsmidler og koløsemidler. En typisk sammensetning fremstilles ved å blande en mengde
35 doramektin med bomullsfrøolje, benzylbenzoat, tokoferolacetat som en antioksidant og benzylalkohol som et koløsemiddel. Andre vanlige egnede

antiparasittmidler, veterinærmedisinsk akseptable vegetabiliske eller syntetiske oljer og estere, koløsemidler, antioksidanter og konserveringsmidler anerkjent av fagmannen som trygge for administrering til et dyr, kan anvendes. Utvikling av en parenteral sammensetning som benytter avermektin og/eller milbemycin fordrer imidlertid en forståelse av interaksjonen mellom legemidlet og de andre bærestoffene og hjelpestoffene i sammensetningen. Antiparasittmidlene med avermektin og milbemycin er svært løselige i ricinusolje, men på grunn av bindingsaffiniteten mellom midlet og oljen, frisettes ikke midlet lett fra oljen. Residuale konsentrasjoner av midlet forblir derfor høye ved injeksjonsstedet. For det andre har avermektinger lavere løselighetsprofiler i andre oljer (f.eks. etyloleat, fraksjonert kokosnøttolje, sesamolje og bomullsfrøolje). Den lavere løseligheten gir ikke mulighet for høydose sammensetninger. Andre koløsemidler er derfor nødvendige for å sikre høydose-løselighet samtidig som lave bindingsaffiniteter beholdes. Til slutt, avhengig av sammensetningens vandige natur, kan høydose avermektinger felle ut som et resultat av at middelet fordeles til den vandige fasen.

Det aktive antiparasittmidlet som er særlig fremhevet i den foreliggende oppfinnelsen, er doramektin (3–6 vekt-%). Doramektin er foretrukket 3–4 vekt-%, og mer foretrukket 3,5 vekt-%.

Egnede vegetabiliske oljer inkluderer langkjedede triglyserider, for eksempel bomullsfrøolje, sesamolje, soyaolje, maisolje og lignende. C₈/C₁₀ mellomkjedede triglyserider (f.eks. Miglyol 810 eller 812) kan også anvendes.

Egnede koløsemidler inkluderer estere, for eksempel benzylbenzoat, etyloleat, tributylcitrat, tributylacetylцитrat og C₈/C₁₀ mellomkjedede propylenglykoldiestere (f.eks. Miglyol 840). Benzylbenzoat foretrekkes ettersom det er unikt blant estere siden det tilveiebringer god doramektinløselighet med moderat bindingsaffinitet, i motsetning til ricinusolje, et langkjedet triglyserid. På grunn av den moderate affiniteten er injeksjonsstedets utskillingsrate for doramektin i tillegg raskere. Sammensetningen med bomullsfrøolje og benzylbenzoat muliggjør derfor at doramektin forblir solubilisert samtidig som injeksjonsstedets apsorpsjon, utskilling blir håndert og til syvende og sist redusert tilbakeholdelsestid.

Hjelpestoffer kan også anvendes i sammensetningen. Disse koløsemidlene tilsettes generelt til sammensetningen i volum som varierer fra ca. 2 til 8 %. Egnede hjelpestoffer inkluderer benzylalkohol, propylenglykol eller andre ikke-toksiske polyhydroksyalkoholer, inkludert for eksempel polyetylenglykol. Benzylalkohol er nyttig som et mildt bedøvelsesmiddel for parenterale sammensetninger, og reduserer derved smerte på injeksjonsstedet og fremmer

5

følgelig injeksjonsstedtoleranse.

10

Konserveringsmidler kan også anvendes for å sikre den totale stabiliteten til sammensetningen. Avhengig av hvorvidt sammensetningens konserveringsmiddel tilsettes for å kontrollere eller forhindre antimikrobiell vekst og/eller som en antioksidant for å kontrollere eller forhindre kjemiske reaksjoner, kan mengdene av hvert konserveringsmiddel variere fra ca. 0,01 % til ca. 2 % av sammensetningens vekt og/eller volum. Tokoferolacetat kan for eksempel tilsettes i et område fra ca. 0,01 til ca. 0,10 vekt-%; BHA og BHT kan hver tilsettes til en enkelt sammensetning i et område fra ca. 0,05 til 0,5 %. Ikke-begrensede egnede konserveringsmidler inkluderer: fenyletanol, fenol, m-kresol, benzalkonium, parabener, butylhydroksyanisol (BHA), butylhydroksytoluen (BHT), propylgallat og lignende. Noen ikke-begrensede konserveringsmidler som er antioksidanter, inkluderer: vitamin A, karotenoider, askorbater, flavonoider, polyfenoler, isotiocyanater, lykopen, cystein, tokoferoler (som inkluderer α -, β -, γ -, δ -tokoferoler, blandinger derav, og esterne av tokoferol (f.eks. acetat og suksinat)) og lignende.

15

20

25

Sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også inkludere en mengde av minst ett eller flere fettløselige vitaminer. De foretrukne fettløselige vitaminene er vitamin A, vitamin D og vitamin E. De anbefalte vitaminbehovene i kveg varierer fra ca. 2000 til 4000 IU/kg (vitamin A), ca. 275 IU/kg (vitamin D) og 15 til 60 IU/kg (vitamin E). Ettersom disse fettløselige vitaminene hovedsakelig lagres i lever og fettvev, kan høyere doser administreres. De lagrede vitaminene utskilles langsomt over tid, og tilveiebringer derved forlenget vitamintilførsel. Enkle bolusdoser med vitamin A, D og E kan variere fra henholdsvis ca. 100 000 til 500 000 IU/ml, 10 000 til 75 000 IU/ml og ca. 5 til 300 IU/ml. Avhengig av dyrets alder, kan doser administreres for å tilveiebringe ca. 2000 til 5000 IU/kg av vitamin A, ca. 200 til 600 IU/kg av vitamin D og ca.

30

35

0,5 til 7 IU/kg av vitamin E. Over tid tilveiebringer disse dosene en daglig mengde vitamin A i et område fra ca. 50 til 125 IU/kg/dag i 40 dager og ca. 33–83 IU/kg/dag i 60 dager; ca. 5 til 22 IU/kg/dag i 40 dager og ca. 3 til 15 IU/kg/dag i 60 dager av vitamin D; og ca. 0,02 til 0,15 IU/kg/dag i 40 dager og ca. 0,01 til 0,10 IU/kg/dag i 60 dager av vitamin E.

Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles ved bruk av konvensjonelle oppløsnings- og blandingsprosedyrer for å fremstille en veterinærmedisinsk doseform for å tilveiebringe en enkelt kontrollerbar dose av legemidlet og et enkelt håndterbart produkt.

Sammensetningen (eksempel 1) ifølge den foreliggende oppfinnelsen ble fremstilt ved bruk av typiske produksjonsoperasjoner for injiserbare løsninger. Doramektin ble solubilisert i benzylbenzoat ved ca. 55 °C. Tokoferolacetat ble separat solubilisert i benzylbenzoat og deretter tilstatt til doramektinløsningen. Benzylalkohol og bomullsfrøolje ble solubilisert ved å tilsette hjelpestoffene til doramektinløsningen. Doramektinløsningen ble blandet ved ca. 55 °C i ca. 1–2 timer uten nitrogengjennomblåsing eller vakuum. Løsningen ble deretter gjennomblåst med nitrogen under vakuum. Løsningen ble avkjølt til ca. 25 °C og deretter filtrert med et 1 mikrometers forfilter og et 0,22 mikrometers steriliseringsfilter. Den filtrerte løsningen ble deretter avsatt til sterile, ravfargede glassmedisinflasker, og satt lokk på.

Sammensetninger innen oppfinnelsens omfang har vist seg å tilveiebringe effektivitet mot økonomisk betydningsfulle endoparasitter og ektoparasitter etter en enkelt injeksjon med en vesentlig redusert tilbakeholdelsestid. Dette representerer en betydelig fordel for de som arbeider innen husdyrsfeltet, ettersom det gir en effektiv høydose-behandling med redusert tilbakeholdelsestid. Dersom tilbakeholdelsestiden kan vesentlig reduseres, samtidig som dyret effektivt behandles for endo- og ektoparasitter, kan dyret, fortrinnsvis kveget, slaktes for menneskeføde ved et mye tidligere tidspunkt etter doseadministrering. Følgelig vil kostnaden for kvegfarmeren, "feedlot"-lederen eller annen enhet, og til syvende og sist forbrukeren, bli sterkt redusert. I tillegg, hvis dyret kan slaktes tidligere, er det en redusert risiko for reinfeksjon, særlig hos dyr med residuale legemiddelkonsentrasjoner som forhindrer slakt

som et resultat av den forlengede tilbakeholdelsestiden, men som er for lave til å være effektive.

5 Bland parasittene (modne og på larvestadium) som kan bekjempes med høydose sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er rundormer, lungeormer, øyeormer, nyreormer, billelarver, suge- og bitelus, flått og mange midd. De gastrointestinale rundormene inkluderer for eksempel *Ostertagia ostertagi* (inkludert inhiberte larver), *O. lyrata*, *Haemonchus placei*, *H. similis*, *H. contortus*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *T. longispicularis*, *Cooperia oncophora*, *C. pectinata*, *C. punctata*, *C. surnabada* (syn. *mcmasteri*), *C. spatula*, 10 *Ascaris suum*, *Hyostromylus rubidus*, *Bunostomum phlebotomum*, *Capillaria bovis*, *B. trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus*, *S. ransomi*, *Oesophagostomum radiatum*, *O. dentatum*, *O. columbianum*, *O. quadrispinulatum*, *Trichuris* spp. og lignende. Andre parasitter inkluderer lungeormer (f.eks. *Dictyocaulus viviparus* og *Metastrongylus* spp); øyeormer (f.eks. *Thelazia* spp.); billelarver på parasittstadium (f.eks. *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*, *Dermatobia hominis*); nyreormer (f.eks. *Stephanurus dentatus*); suge- og bitelus (f.eks. *Haematopinus eurysternus*, *H. suis*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus*, *Damalinea bovis*); amerikanske sårfluer (f.eks. 20 *Cochliomyia hominivorax* (larver); flått (*Rhipicephalus Boophilus microplus*, *R. sanguineus*), *I. ricinus*, *I. hexagonus*, *Dermacentor variabilis*, *D. andersoni*, *D. marginatus*, *Amblyomma maculatum*, *A. triste*, *A. parvum*, *A. cajennense*, *A. ovale*, *A. oblongoguttatum*, *A. aureolatum*, *A. cajennense* og lignende); mange midd (f.eks. *Psoroptes bovis*, *Sarcoptes scabiei*); og hornfluer (f.eks. 25 *Haematobia irritans*).

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan administreres på en måte som er egnet for den spesifikke planlagte anvendelsen, det bestemte vertsdyret og vekten til vertsdyret som skal behandles, parasitten eller parasittene som er involvert, graden av infestasjon osv., i henhold til standard veterinærmedisinsk praksis. Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er foretrukket formulert for parenteral administrering. Sammensetningen er mer foretrukket formulert for intramuskulær eller subkutan injeksjon. Injeksjon av sammensetningen kan oppnås ved hjelp av en egnet veterinærmedisinsk doseringsinnretning, slik som en sprøyte eller en injeksjonspistol av typene som 35 er tilgjengelige fra leverandører slik som NJ Phillips Injector, Instrument Supplies

og Simcrotec. Valg av injeksjonsinnretning avhenger av et antall faktorer slik som sammensetningens viskositet, evne til å avlevere en enhetsdose av aktivt legemiddel under feltforhold osv., og i henhold til standard veterinærmedisinsk praksis.

5

Den praktiserende veterinæren, eller en fagmann, vil kunne avgjøre den egnede dosen for det bestemte dyret, som kan variere etter art, alder, vekt og respons. De gjennomsnittlige dosene er eksempler på et gjennomsnittlig tilfelle. Følgelig kan høyere og lavere doseringsområder være nødvendig, avhengig av de ovennevnte faktorene, og er innen denne oppfinnelsens omfang.

10

Sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres alene, som beskrevet over, eller i kombinasjon med ett eller flere andre antiparasittmidler for en kombinert legemiddelsammensetning på 2–6 % for å danne et multikomponents skadedyrmiddel som gir et enda bredere spekter av veterinærmedisinsk anvendelse. Følgelig ser den foreliggende oppfinnelsen også for seg en veterinærmedisinsk kombinasjonssammensetning omfattende en effektiv mengde doramektin og minst ett ytterligere antiparasittmiddel, en langkjedet triglyserid, koløsemiddel og eventuelt ett eller flere hver av et konserveringsmiddel og hjelpestoff, som definert ovenfor. Spesifikke ytterligere antiparasittmidler inkluderer ivermektin, eprinomektin, abamektin, moksidektin og milbemycin. For samtidig administrering kan doramektin og det/de andre antiparasittmiddelet/-midlene kombineres til en enkelt farmasøytisk sammensetning. Sammensetningen kan for eksempel formuleres i bomullsfrølje og benzybenzoat med fra 1–3 % doramektin i kombinasjon med 1–3 % av ett annet antiparasittmiddel, eller 1–3 % doramektin i kombinasjon med minst to andre antiparasittmidler med en kombinert vekt på ca. 1–3 %, eventuelt med ett eller flere hver av et konserveringsmiddel og hjelpestoff. Ikke-ekskluderende kombinasjonssammensetninger inkluderer: 1 % doramektin og 1 % abamektin; 1,5 % doramektin, 1 % abamektin og 1 % ivermektin; 1 % doramektin, 1 % abamektin og 2 % ivermektin, og lignende. De veterinærmedisinske kombinasjonssammensetningene kan formuleres i henhold til fremgangsmåtene beskrevet ovenfor.

15

20

25

30

35

Ettersom det kan være ønskelig å administrere en kombinasjon av aktive forbindelser i en enkelt sammensetning, for eksempel for å behandle en bestemt

sykdom eller tilstand, er det innenfor den foreliggende oppfinnelsens omfang at to eller flere veterinærmedisinske sammensetninger, hvorav minst én inneholder doramektin, i henhold til oppfinnelsen, kan på passende måte kombineres i form av et sett egnet for koadministrering av sammensetningene.

5

Følgelig vedrører denne oppfinnelsen også et sett omfattende to eller flere separate veterinærmedisinske sammensetninger, hvorav minst én inneholder doramektin i henhold til oppfinnelsen, og midler for å holde sammensetningene separat, slik som en beholder, oppdelt flaske, porsjonsposer, ampuller eller oppdelt foliepakke. For å bidra til etterlevelse omfatter settet typisk anvisninger for administrering og kan tilveiebringes med et såkalt hukommelseshjelpemiddel.

10

Den veterinærmedisinske sammensetningen for anvendelse kan emballeres på en rekke måter avhengig av fremgangsmåten anvendt for administrering av legemiddelet. En distribusjonsartikkel inkluderer generelt en beholder med den veterinærmedisinske sammensetningen i en egnet form deponert deri. Egnede beholdere er velkjente for fagmannen, og inkluderer materialer slik som flasker (plast og glass), porsjonsposer, ampuller, plastposer, metallsylindere og lignende. Beholderen kan også inkludere en montasje som er sikret mot inngrep, for å forhindre uforsiktig tilgang til innholdet i emballasjen. I tillegg har beholderen anordnet derpå en etikett som beskriver innholdet i beholderen. Etiketten kan også inkludere egnede advarsler.

15

20

Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er tolererbare når anvendt hos kveg. Videre er sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen stabil ved forhøyet temperatur og relativ fuktighet (40 °C/75 %) i 6 måneder.

25

GENERELLE FORSØKSPROSEDYRER

30

Utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen illustreres av følgende eksempler. Det skal imidlertid forstås at utførelsesformene av oppfinnelsen ikke er begrenset til de spesifikke detaljene til disse eksemplene, ettersom andre variasjoner derav vil være kjent, eller åpenbare i lys av den kommende beskrivelsen, for en fagmann på området.

35

Eksempel 1

5 En sammensetning inneholdende 3,5 % (vekt/volum) doramektin (0,7 mg/kg), formulert i bomullsfrøolje, benzylbenzoat og benzylalkohol som forklart nedenfor, ble fremstilt.

Doramektin	3,5 g
Benzylalkohol	6,0 ml
Tokoferylacetat	0,050 g
Bomullsfrøolje	55,0 ml
Benzylbenzoat q.s.p.	100,0 ml

Eksempel 2 - Sammenligningssammensetning

10 En sammensetning inneholdende 3,0 % (vekt/volum) doramektin (0,6 mg/kg), i en bærer omfattende 40 % (volum/volum) ricinusolje og 60 % (volum/volum) etylolat ble fremstilt.

Eksempel 3

15 En sammensetning uten et hjelpestoff eller konserveringsmiddel, inneholdende 3,5 % (vekt/volum) doramektin (0,7 mg/kg) formulert i en bomullsfrøolje og benzylbenzoat kan fremstilles som forklart nedenfor.

Doramektin	3,5 g
Bomullsfrøolje	55,0 ml
Benzylbenzoat q.s.p.	100,0 ml

Eksempel 4

20 En kombinasjonssammensetning inneholdende 1 % (vekt/volum) doramektin (0,2 mg/kg), 1 % ivermektin (0,2 mg/kg) formulert i bomullsfrøolje, benzylbenzoat, benzylalkohol og konserveringsmiddel kan fremstilles som forklart nedenfor. En lignende sammensetning kan fremstilles uten
25 konserveringsmiddelet og/eller hjelpestoffet (benzylalkohol).

Doramektin	1,0 g
Ivermektin	1,0 g
Benzylalkohol	6,0 ml
Bomullsfrøolje	55,0 ml
Tokoferylacetat	0,050 g
Benzylbenzoat q.s.p.	100,0 ml

Eksempel 5

- 5 En kombinasjonssammensetning inneholdende 1 % (vekt/volum) doramektin (0,2 mg/kg), 1 % ivermektin (0,2 mg/kg) og 1 % abamektin (0,2 mg/kg) formulert i bomullsfrøolje, benzylbenzoat, benzylalkohol og tokoferolacetat kan fremstilles som forklart nedenfor. En lignende sammensetning kan fremstilles uten tokoferol og/eller benzylalkohol.

Doramektin	1,0 g
Ivermektin	1,0 g
Abamektin	1,0 g
Benzylalkohol	6,0 ml
Bomullsfrøolje	55,0 ml
Tokoferylacetat	0,050 g
Benzylbenzoat q.s.p.	100,0 ml

10

Eksempel 6

- 15 En sammensetning inneholdende 1 % (vekt/volum) doramektin (0,2 mg/kg), 1 % (vekt/volum) abamektin (0,2 mg/kg) formulert i bomullsfrøolje, benzylbenzoat, benzylalkohol, vitamin A, D og E, og med konserveringsmidlene BHA og BHT som forklart nedenfor, kan fremstilles. Mengdene av hvert vitamin (A, D og/eller E) kan økes eller reduseres tilsvarende for å tilveiebringe en bestemt dose (f.eks. IU/kg) av vitamin(er) avhengig av dyrets alder, helse og påkrevd varighet av supplering.

Middel/hjelpestoff		IU/ml
Doramektin	1,0 g	ikke aktuell
Abamektin	1,0 g	ikke aktuell
retinylpalmitat (A)	8,8 g	160 000
Kolekalsiferol (D)	0,1125 g	45 000
dl-alfa-tokoferolacetat (E)	4,5 g	45
BHA	0,2 g	ikke aktuell
BHT	0,2 g	ikke aktuell
Benzylbenzoat q.s.p.	25 ml	ikke aktuell
Bomullsfrøolje	qs 100 ml	ikke aktuell

Olje/vann-fordeling

Et antall triglyseridolje:esterløsning-sammensetninger, omfattende kun
 5 doramektin og doramektin med andre avermektiner ble fremstilt for å evaluere
 sammensetning:vann-fordelingskoeffisientene og graden av legemiddelutfelling
 som et middel for å bestemme legemiddelets resttid. Hvis for eksempel
 legemiddel/olje-affiniteten er sterk, så frigis ikke legemiddelet enkelt fra oljen,
 og hvis legemiddelet utfelles, så vil systemisk absorpsjon og utskilling være enda
 10 langsommere. Langsommere utskillingsrater tilsvarer lengre
 tilbakeholdelsestider. Triglyseridolje:ester-sammensetningsbindemidler ble
 fremstilt i et vektprosentforhold på 55 : 45 olje : ester. Faste antiparasittmidler
 ble tilsatt til bindemidlene, og oppløst ved å varme opp løsningene under
 omrøring. Da de var avkjølt til romtemperatur, ble 1 ml av hver sammensetning
 15 tilsatt til 10 ml vann, og blandningene ble ekvilibrert ved forsiktig
 rotasjonsblanding i 72 timer ved romtemperatur. Olje- og vannfasene ble
 separert ved sentrifugering, og de vandige fasene ble videre rensert ved filtrering
 etter behov, for å fjerne utfelt legemiddel. For hver sammensetning ble begge
 fasene og de opprinnelige sammensetningene analysert ved HPLC. Resultatene
 20 vises nedenfor i tabell 1.

Tabell 1. Antiparasittmiddel triglyseridolje : ester-sammenstning – vannlikevekt fordelingskoeffisient og % utfelling

Avermektin	$\log P_{FW}^1$	% gjenværende i løsning ²
bomullsfrøolje : benzylbenzoat (55 : 45) volum/volum		
doramektin 3,5 %	4,7	94 %
abamektin 3,5 %	4,5	100 %
doramektin 1 % + abamektin 1 %	5,0, 4,7	100 %, 100 %
ivermektin 3,5 %	5,2	100 %
doramektin 1 % + abamektin 1 % + ivermektin 1,5 %	5,0, 4,7, 5,0	100 %, 100 %, 100 %
sesamolje : benzylbenzoat (55 : 45) volum/volum		
doramektin 3,5 %	4,6	87 %
abamektin 3,5 %	4,6	100 %
ricinusolje : benzylbenzoat (55 : 45) volum/volum		
doramektin 3,5 %	5,6	98 %
abamektin 3,5 %	5,2	100 %
bomullsfrøolje : etyloleat (55 : 45) volum/volum		
doramektin 3,5 %	2,9	6 %
abamektin 3,5 %	3,8	30 %
¹ $\log P_{FW}$ = kalkulert sammensetning-vann fordelingskoeffisient = $\log ([\text{mg/ml oppløst i oljefase}] / [\text{mg/ml oppløst i vandig fase}])$ ² % gjenværende i løsning = $([\text{mg oppløst i oljefase}] + [\text{mg oppløst i vandig fase}]) / \text{mg i opprinnelig sammensetning} * 100$		

5

Totalt sett tilveiebrakte bomullsfrøolje/benzylbenzoat-sammensetningen akseptabel høydose-løselighet og akseptable sammensetning : vann $\log P$ -verdier for doramektin og de andre avermektinene, alene og i kombinasjon. Videre utviste sammensetningen god evne til å opprettholde legemiddelløselighet ved eksponering til et vandig miljø (f.eks. ≥ 94 % var gjenværende i løsning), noe som indikerer en lav tendens for injeksjonsstedutfelling og følgelig reduserte

tilbakeholdelsestider samtidig som en høyere effektiv dose tilveiebringes. På lignende måte utviste ricinusoljesammensetningen akseptabel løselighet, som forventet, men det fantes imidlertid en betydelig økning i log P på grunn av den sterke affiniteten mellom legemiddelet og oljen. Denne affiniteten forventes å føre til en betydelig forlenget utskillingstid for legemiddelet på injeksjonsstedet. Bomullsfrøolje : etyloleat-sammensetningen utviste også god løselighet, men en svak reduksjon i vanneksporerbarhet resulterer imidlertid i en svak økning i legemiddelutfelling.

Biologiske studier

Studie 1

Førtifem kveg (15/gruppe) ble kastret, og kastreringssårene ble naturlig utsatt for infestasjon av amerikanske sårfluer (*Cochliomyia hominivorax*-larver). Kontrollgruppen mottok ingen behandling. Den første behandlingsgruppen mottok en enkelt injisert dose av sammenligningssammensetningen (eksempel 2) ved en dose på 0,6 mg/kg. Den andre behandlingsgruppen mottok en enkelt injisert dose av sammensetningen ifølge eksempel 1 ved en dose på 0,7 mg/kg. Effektiviteten mot amerikanske sårfluer ble kalkulert på dag 3 til og med 20 etter behandling, for hver behandlede gruppe, på hver spesifiserte evalueringssdag, som følger:

$$\text{Effektivitet (\%)} = \frac{\text{antall aktive myiasis i kontrollgruppen} - \text{antall aktive myiasis i den behandlede gruppen}}{\text{antall aktive myiasis i kontrollgruppen}} \times 100$$

Resultatene fra studie 1 vises i tabell 2.

Tabell 2. Effektivitet (%) av høydose doramektinsammensetninger mot *C. hominivorax*-larver, dager etter behandling (DPT, eng.: days post treatment)

DPT	Effektivitet (%)	
	Eksempel 1	Sammenlignings-sammensetning eksempel 2
3	100,0	100,0

DPT	Effektivitet (%)	
	Eksempel 1	Sammenlignings-sammensetning eksempel 2
4	100,0	25,0
5	100,0	66,7
6	90,0	80,0
7	90,0	80,0
8	90,9	100,0
9	100,0	100,0
10	100,0	100,0
11	100,0	100,0
12	100,0	100,0
13	100,0	100,0
14	100,0	100,0
16	85,7	100,0
18	85,7	100,0
20	100,0	100,0

Totalt sett visere dataene en tidligere virkningsinntreden for sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen (eksempel 1) mot *C. hominivorax*-larver.

5 **Studie 2**

10

Tjuefire naturlig infiserte kveg med antall egg per gram avføring (EPG) over 500 ble tilfeldig fordelt på tre behandlingsgrupper basert på middelverdien av tre EPG-tellinger (dag -3, -2 og -1). Kontrollgruppen mottok ingen behandling. Den andre behandlingsgruppen ble behandlet med en enkelt dose av sammenligningssammensetningen (eksempel 2) ved en dose på 0,6 mg/kg. Den tredje behandlingsgruppen ble behandlet med en enkelt dose av sammensetningen ifølge eksempel 1 ved en dose på 0,7 mg/kg. Kveget ble holdt

5 i individuelle båser inntil dag 14 etter behandling, da dyrene ble avlivet og
 nekropsi ble utført for analyse av mengde innvollsormer. Innvollsormer av flere
 arter (*Haemonchus* (H1), *Cooperia* (H2), *Trichostrongylus* (H3),
 10 *Oesophagostomum* (H4) og *Trichuris* (H5)) ble samlet inn fra hver gruppe og talt
 opp. Antallet av hver art av innvollsormer og de aritmetiske middelverdiene
 vises i tabell 3. Gruppen av kveg behandlet med sammensetningen ifølge den
 foreliggende oppfinnelsen (eksempel 1) hadde det laveste antallet innvollsormer
 registrert for hver av artene, unntatt for *Trichostrongylus*, der
 sammenligningsformelen var like effektiv. Alt i alt var det totale antallet ormer
 (alle arter) for sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen mindre
 enn halvparten av sammenligningssammensetningen.

Tabell 3. Effekt av høydose doramektinsammensetninger mot ulike arter
 innvollsormer hos kveg – aritmetisk middelverdi

	Innvollsormarter					
Gruppe	H1	H2	H3	H4	H5	Totalt
Kontroll	9759	1880	28	2305	5	13 977
	760	13 608	0	525	5	14 898
	9332	2523	178	2080	0	14 113
	4951	10	57	725	0	5743
	2756	2910	195	1285	0	7146
	2833	446	224	420	60	3983
	4326	336	51	85	10	4808
	2496	1305	0	70	1	3872
Totalt	37 213	23 018	733	7495	81	68 540
Middelverdi	4651,63	2877,25	91,63	936,88	10,13	8567,50
Sammenlignings- sammensetning eksempel 2	4024	360	0	50	0	4434
	1072	7400	0	240	10	8722
	103	460	0	10	10	583
	6076	3510	0	10	260	9856

	Innvollsormarter					
Gruppe	H1	H2	H3	H4	H5	Totalt
	2412	7160	0	150	40	9762
	1478	1050	0	20	10	2558
	1530	2110	0	40	0	3680
	410	430	0	400	10	1250
Totalt	17 105	22 480	0	920	340	40 845
Middelverdi	2138,13	2810,00	0,00	115,00	42,50	5105,63
Sammensetning eksempel 1	2766	400	0	110	0	3276
	1160	10	0	0	0	1170
	1098	2361	0	70	10	3539
	1301	1170	0	120	0	2591
	484	40	0	0	0	524
	3920	10	0	90	0	4020
	218	40	0	0	0	258
	169	1370	0	20	0	1559
Totalt	11 116	5401	0	410	10	16 937
Middelverdi	1389,50	675,13	0,00	51,25	1,25	2117,13

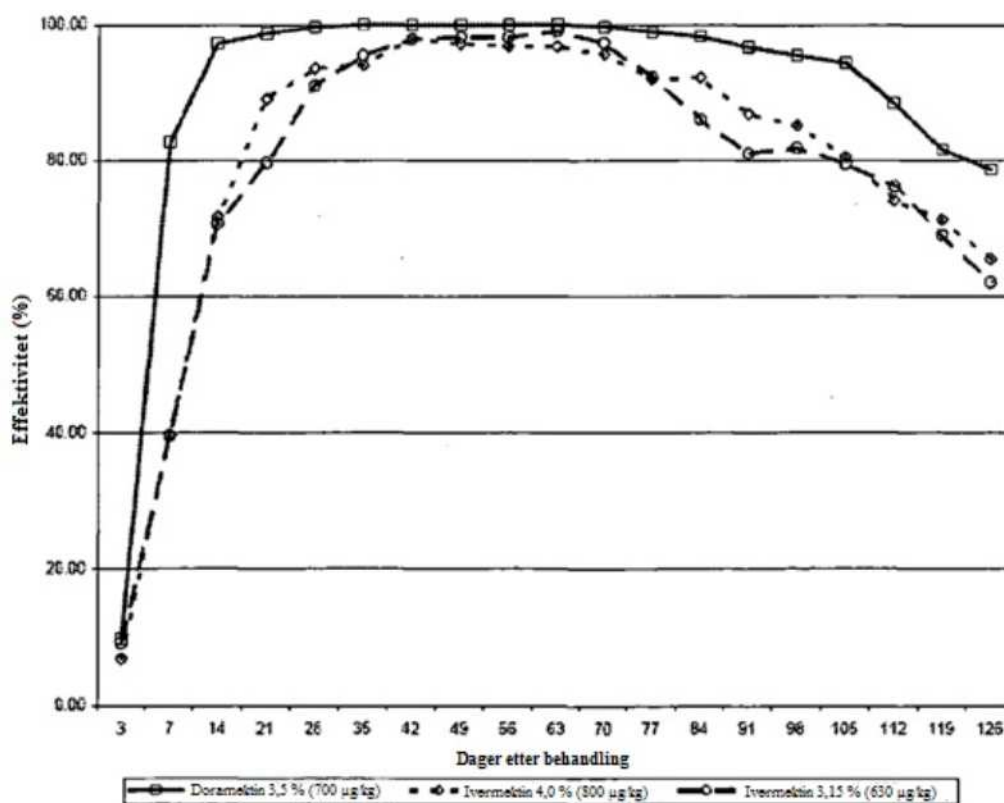
Studie 3

5 Den veterinærmedisinske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen (eksempel 1) ble sammenlignet med kommersielle høydoseprodukter for å evaluere effektivitet mot infestasjoner av billelarver i kveg (*Dermatobia hominis*-larver). Tre høydose avermektinsammensetninger ble evaluert. Førti kveg ble valgt basert på visuell inspeksjon av larveinfestasjon. Dyrene ble tilfeldig fordelt på behandlingsgrupper basert på middelverdien av to pre-behandlingstillinger

10 (dag -2 og -1) av *D. hominis*-larver. Fire grupper på 10 dyr hver ble dannet som følger: T01 var en kontroll (saltløsning), T02 mottok doramektin 3,5 %

(eksempel 1), T03 mottok ivermektin 3,15 % (Ivomec Gold, Merial) og T04 mottok ivermektin 4,0 % (Master LP, Ouro Fino). Dyrene ble holdt innen samme beiteområde i Brasil så lenge studien pågikk. Vann og mineralsupplement ble tilveiebrakt *ad libitum*. Kveg ble dosert subkutan ved 1 ml/50 kg dose på dag 0. Larveknoller ble talt opp på dag -2, -1, 3, 7, 14, og deretter ukentlig inntil 133 dager etter behandling. Resultater vises i figur 1. Doramektin 3,5 % utviste høyere terapeutisk og vedvarende effektivitet mot *D.hominis*-larver sammenlignet med de andre høydose kommersielle ivermektinsammensetningene. Effektivitet (geometrisk middelverdi) høyere enn 90 % ble oppnådd fra 14 til 105 dager, 28 til 77 dager og 28 til 84 dager etter behandling for dosene med henholdsvis doramektin 3,5 %, ivermektin 3,15 % og ivermektin 4,0 %.

Figur 1. Effektivitet av høydose doramektin og høydose kommersiell ivermektin hos kveg mot *D.hominis*-larver



Til sammenligning ble tilbakeholdelsestider for kommersiell lavdose doramektin, høydose ivermektiner og en høydose kombinasjon inneholdende ivermektin og abamektin evaluert mot høydose doramektin (eksempel 1). Tilbakeholdelsestidene er basert på residuale legemiddelkonsentrasjoner hentet fra dyrevev (skjelettkjøtt, fett, nyre og lever) som rapportert av hvert selskap i deres respektive produktetiketter som registrert hos det brasilianske landbruksdepartementet (MAPA). Produktetiketter rapporterer tilbakeholdelsestid i dager og måneder. For konsekvens er tilbakeholdelsestid representert i dager, der 1 måned er 30 dager. Tilbakeholdelsestider er vist i tabell 4. Høydose doramektinsammensetningen tilveiebringer en tilbakeholdelsestid som er halvparten av tiden for de andre høydose forbindelsene. Derfor kan kveg slaktes for menneskeføde raskere etter behandling f høydose doramektin enn det som kan oppnås fra de andre høydose avermektinene.

Tabell 4. Rapporterte tilbakeholdelsestider for slaktefe i forhold til residuale konsentrasjoner av avermektiner i kjøtt

Produkt	Produsent	Avermektin-konsentrasjon	Dose (mg/kg)	Tilbakeholdelsestid (dager)	MAPA-registreringsnr. (år)
Dectomax	Pfizer	1,0 % doramektin	0,20	35	4.055 (1992)
Sammensetning eksempel 1	Pfizer	3,5 % doramektin	0,70	63	-----
Ivomec Gold	Merial	3,15 % ivermektin	0,63	122	6.103 (1997)
Solution 3,5 % LA	Intervet - Schering- Plough	2,25 % ivermektin + 1,25 % abamektin	0,70 (0,45 + 0,25)	122	8.691 (2003)
Megamectin 3.5	Novartis	3,5 % ivermektin	0,70	120	8.632 (2003)
Master LP	Ouro Fino	4,0 % ivermektin	0,80	130	9.208 (2006)

P a t e n t k r a v

5 **1.** Veterinærmedisinsk antiparasittsammensetning omfattende (a) 3–6 % vekt/volum doramektin, (b) 39–60 % volum/volum bomullsfrøolje; (c) 30–50 % volum/volum benzylbenzoat; og eventuelt d) ett eller flere hver av et konserveringsmiddel, hjelpestoff og fettløselig vitamin.

10 **2.** Sammensetningen ifølge krav 1, videre omfattende ett eller flere konserveringsmidler.

3. Sammensetningen ifølge krav 2, videre omfattende ett eller flere hjelpestoffer.

15 **4.** Sammensetningen ifølge krav 3, videre omfattende ett eller flere fettløselige vitaminer valgt fra gruppen bestående av vitamin A, vitamin D og vitamin E.

20 **5.** Sammensetningen ifølge krav 3, hvor doremektingen er 3,5 % vekt/volum, bomullsfrøoljen er 55 % volum/volum, benzylbenzoatet 39 % volum/volum, hjelpestoffet er benzylalkohol og konserveringsmiddelet er tokoferol.

6. Sammensetningen ifølge krav 5, hvor benzylalkoholen er 6 % og tokoferolen er 0,05 % tokoferolacetat.

25 **7.** Sammensetningen ifølge krav 1, hvor doremektingen er 3,5 % vekt/volum, bomullsfrøoljen er 55 % volum/volum, benzylbenzoatet 39 % volum/volum, videre omfattende et hjelpestoff og et konserveringsmiddel, hvor hjelpestoffet er 6 % benzylalkohol og konserveringsmiddelet er 0,05 % tokoferolacetat.

30 **8.** Sammensetning ifølge hvilket som helst av krav 1 til 7 for anvendelse som et medikament for forhindring, behandling eller bekjempelse av parasitter i husdyr ved parenteral administrering.

35 **9.** Veterinærmedisinsk antiparasittisk kombinasjonssammensetning omfattende (a) 1–3 % vekt/volum doramektin, b) 1–3 % vekt/volum av ett eller flere enn ett antiparasittmiddel valgt fra gruppen bestående av abamektin, ivermektin, eprinomektin, moksidektin og milbemycin (c) 39–75 % volum/volum

bomullsfrøolje, (d) 25–50 % volum/volum benzylbenzoat; og eventuelt e) ett eller flere hver av et konserveringsmiddel, hjelpestoff og fettløselig vitamin, hvor vitaminet er valgt fra gruppen bestående av vitamin A, vitamin D og vitamin E.

5 **10.** Sammensetningen ifølge krav 9, videre omfattende ett eller flere konserveringsmidler.

11. Sammensetningen ifølge krav 10, videre omfattende ett eller flere hjelpestoffer.

10

12. Sammensetningen ifølge krav 11, videre omfattende ett eller flere fettløselige vitaminer valgt fra gruppen bestående av vitamin A, vitamin D og vitamin E.

15

13. Sammensetning ifølge hvilket som helst av krav 9 til 12 for anvendelse som et medikament for forhindring, behandling eller bekjempelse av parasitter i husdyr ved parenteral administrering.