

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 228**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 33/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2010 E 10703519 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2396006**

54 Título: **Formulación de doramectina a dosis elevada**

30 Prioridad:

**16.02.2009 US 152911 P**

**24.06.2009 US 219837 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.03.2013**

73 Titular/es:

**AH USA 42 LLC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**COSTA, ALVIMAR, JOSE;  
SECREAST, STEPHEN, LEE y  
VALARELLI, RODRIGO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 399 228 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación de doramectina a dosis elevada

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere en general al campo de las composiciones antiparasitarias. En concreto, la presente invención se refiere a una composición de doramectina a dosis elevada que es eficaz y proporciona un tiempo de retención corto en los animales tratados.

**Antecedentes de la invención**

10 Las lactonas macrocíclicas de amplio espectro, por ejemplo, las avermectinas y la milbemicina, son agentes antiparasitarios con utilidad antihelmíntica, endoparasiticida, ectoparasiticida, acaricida e insecticida. Los parásitos que pueden controlarse con estos agentes de amplio espectro incluyen: nematodos gastrointestinales (por ejemplo, *Ostertagia spp*, *Haemonchus spp*, *Trichostrongylus spp*, *Cooperia spp*, *Bunostomum spp*, *Strongyloides spp*, *Oesophagostomum spp*, y *Trichuris spp*); nematodos pulmonares (por ejemplo, *Dictyocaulus viviparus*); nematodos oculares (por ejemplo, *Thelazia spp*); larvas de insectos en estadio parasitario (por ejemplo, *Hypoderma spp*), y *Dermatobia hominis*); piojos masticadores y chupadores (por ejemplo, *Damalinia bovis*, *Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli* y *Solenopotes capillatus*); garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*); ácaros (por ejemplo, *Psoroptes bovis* y *Sarcoptes scabiei*), gusano barrenador (por ejemplo, *Cochliomyia hominivorax*); y moscas de los cuernos (por ejemplo, *Haematobia irritans*).

15 Las patentes de EE.UU. nº 6.063.394, nº 6.699.847 y EE.UU. 6.617.314 se refieren a composiciones inyectables que contienen avermectinas y/o milbemicina en aceites de triglicéridos (aceite de coco fraccionado, sésamo, ricino), oleato de etilo, triglicéridos de cadena media o ésteres de glicol o ésteres de ácidos grasos; codisolventes seleccionados de entre alcoholes aromáticos o alifáticos mono- o polihídricos y sus derivados; y auxiliares tales como antioxidantes y conservantes.

20 La patente de EE.UU. 6.174.540 se refiere a una composición inyectable de acción prolongada que comprende un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en insecticidas, acaricidas, parasiticidas, potenciadores del crecimiento, y AINE solubles en aceite; aceite de ricino hidrogenado; y un vehículo hidrófobo que comprende triacetina, benzoato de bencilo, u oleato de etilo, o combinaciones de los mismos; y monoglicéridos acilados, diversos ésteres de cadena media, o una combinación de los mismos.

25 La patente de EE.UU. 5.089.480 se refiere a avermectinas y a composiciones de las mismas. La patente de EE.UU. 6.001.822 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una solución de doramectina en un disolvente que consiste en aceite de sésamo y oleato de etilo. Una composición de doramectina inyectable que contiene 1% (p/v) (10 mg/ml) de doramectina en una combinación de aceite de sésamo y oleato de etilo es comercializada por Pfizer bajo el nombre comercial Dectomax® para el tratamiento de infecciones parasitarias del ganado vacuno.

30 Después del tratamiento, se pueden encontrar lactonas macrocíclicas residuales en el tejido animal durante períodos prolongados de tiempo. Por lo tanto, cuando se trata un animal con una lactona macrocíclica existe un tiempo de retención en el que el animal no puede ser sacrificado para el consumo humano. En concreto, cuando se administra al ganado vacuno una sola dosis de doramectina a la dosis recomendada de 200 µg/kg de peso corporal, que es equivalente a 10 mg/50 kg de peso corporal, el tiempo de retención es de 35 días.

35 Además, se sabe que numerosos parásitos pueden hacerse y se han hecho resistentes a muchos de los actuales productos comerciales antiparasitarios. En un esfuerzo para combatir la resistencia, se han formulado dosis más elevadas de los agentes antiparasitarios. Como se ha descrito anteriormente, se han formulado avermectinas y milbemicina con aceite de ricino y oleato de etilo debido a su mayor solubilidad. Posteriormente, la alta solubilidad equivale a una alta afinidad con el aceite que influye en la velocidad de liberación del fármaco desde el aceite. A medida que aumenta la concentración del fármaco, se da una velocidad de liberación más lenta que se asocia con un mayor tiempo de retención. En determinados casos, las dosis elevadas de avermectina y milbemicina precipitarán de la solución como resultado de un bajo coeficiente de reparto entre el aceite y el fármaco. Si esto ocurre, las concentraciones residuales de fármaco en el sitio de inyección pueden ser elevadas. Por lo tanto, la velocidad de liberación y absorción es lenta y se prolonga el tiempo de retención. Por lo tanto, el ganado vacuno al que se administra concentraciones más elevadas de avermectinas y/o milbemicina no puede ser sacrificado en el momento oportuno, lo que aumenta los costos de gestión del rebaño y posteriormente el costo para el consumidor. Las composiciones de la presente invención proporcionan una dosis elevada de doramectina, que proporciona una mayor eficacia contra los parásitos con un tiempo de retención considerablemente más corto.

**Sumario de la invención**

55 La presente invención se refiere a una composición de doramectina a dosis elevada antiparasitaria veterinariamente aceptable que comprende adicionalmente un triglicérido de cadena larga, un codisolvente y, opcionalmente, uno o más de cada uno de un conservante y un excipiente auxiliar.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende (a) un 3%-6% en peso de doramectina; (b) un 39%-60% en volumen de aceite de semilla de algodón; (c) un 30%-50% en volumen de benzoato de bencilo; y opcionalmente uno o más de cada uno de un conservante y un excipiente auxiliar.

5 En otro aspecto de la invención, la composición comprende un 3%-6% en peso de doramectina. Preferentemente, la doramectina es el 3%-4% en peso. Más preferentemente, la doramectina es el 3,5% en peso.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende un 39%-60% en volumen de aceite de semilla de algodón. Preferentemente, un 50%-60% en volumen de aceite de semilla de algodón, y más preferentemente, un 55% en volumen de aceite de semilla de algodón.

10 En otro aspecto de la invención, la composición comprende un 30%-50% en volumen de benzoato de bencilo. Preferentemente, el benzoato de bencilo es el 35%-45% en volumen y más preferentemente el 39% en volumen.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende por lo menos un conservante. Preferentemente, el conservante es tocoferol. Más preferentemente, el conservante es acetato de tocoferol.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende por lo menos un excipiente auxiliar. Preferentemente, el excipiente auxiliar es alcohol bencílico.

15 En otro aspecto de la invención, la composición comprende por lo menos uno de cada uno de un conservante y un excipiente auxiliar. El conservante preferente y más preferente y el excipiente auxiliar preferente son como se ha definido anteriormente.

20 En otro aspecto de la invención, la composición comprende un 3,5% en peso de doramectina, un 55% en volumen de aceite de semilla de algodón, un 39% en volumen de benzoato de bencilo, un 6% en volumen de alcohol bencílico, y un 0,05% en peso de acetato de tocoferol.

En otro aspecto de la invención, se encuentra un uso para la prevención, el tratamiento, o el control de parásitos en animales que comprende administrar a dicho animal que lo necesita, una cantidad eficaz de la composición veterinaria de doramectina a dosis elevada. El animal preferente es el ganado. El animal más preferente es el ganado vacuno.

25 En otro aspecto de la invención, se encuentra un uso de la administración parenteral de la composición antiparasitaria de doramectina a dosis elevada. Preferentemente, la composición se administra por vía intramuscular o subcutánea. Más preferentemente, la composición antiparasitaria de doramectina a dosis elevada se administra por vía subcutánea.

30 En otro aspecto de la invención, se encuentra una composición veterinaria de combinación que comprende a) doramectina, b) uno o más de otros agentes antiparasitarios, c) aceite de semilla de algodón, d) benzoato de bencilo, y, opcionalmente, e) uno o más de cada uno de un conservante y un excipiente auxiliar. Preferentemente, la doramectina es aproximadamente el 1%-3% en peso y los demás agentes antiparasitarios, solos o combinados, son aproximadamente el 1%-3% en peso.

35 En otro aspecto de la invención, se encuentra una composición veterinaria de combinación en la que el otro agente antiparasitario preferente se selecciona de entre ivermectina, abamectina, eprinomectina, y moxidectina.

En otro aspecto de la invención, se encuentra una composición veterinaria de combinación, que comprende doramectina y abamectina, doramectina y eprinomectina, doramectina e ivermectina, y doramectina y moxidectina.

40 En otro aspecto de la invención, se encuentra una composición veterinaria de combinación que comprende doramectina y otros dos agentes antiparasitarios seleccionados de entre abamectina, eprinomectina, ivermectina y moxidectina (por ejemplo, doramectina, abamectina, e ivermectina; doramectina, ivermectina, y eprinomectina; doramectina, ivermectina y moxidectina; y similares).

45 En otro aspecto de la invención, se encuentra una composición veterinaria de combinación que comprende a) un 1%-3% en peso de doramectina, b) un 1%-3% en peso de otro agente antiparasitario o 1%-3% en peso combinado de más de otro agente antiparasitario, c) un 39%-75% en volumen de aceite de semilla de algodón, d) un 25%-50% en volumen de benzoato de bencilo, y, opcionalmente, e) uno o más de cada uno de un agente auxiliar y un conservante. Los demás agentes antiparasitarios, conservantes, y agentes auxiliares preferentes y más preferentes son como se definen en el presente documento.

50 En otro aspecto de la invención, se encuentra un procedimiento para la prevención, el tratamiento, o el control de parásitos en animales que comprende administrar a dicho animal que lo necesita, una cantidad eficaz de la composición veterinaria de combinación. El animal preferente es el ganado. El animal más preferente es el ganado vacuno.

En otro aspecto de la invención, se encuentra un uso de la administración parenteral de la composición de combinación. Preferentemente, la composición de combinación se administra por vía intramuscular o subcutánea.

Más preferentemente, la composición de combinación a dosis elevada se administra por vía subcutánea.

5 En otro aspecto de la invención, la composición veterinaria o composición veterinaria de combinación, como se ha descrito anteriormente, comprende adicionalmente por lo menos una o más vitaminas liposolubles. Las vitaminas liposolubles preferentes son las vitaminas A, D, y E. Los conservantes preferentes para las composiciones enriquecidas con vitamina son fenol, m-cresol, BHA y BHT. Los conservantes más preferentes son BHA y BHT.

En otro aspecto de la invención, se encuentra un uso para la prevención, el tratamiento, o el control de parásitos en animales que comprende administrar a dicho animal que lo necesita, una cantidad eficaz de la composición veterinaria o composición veterinaria de combinación con una(s) vitamina(s) liposoluble(s). El animal preferente es el ganado, el animal más preferente es el ganado vacuno.

10 En otro aspecto de la invención, se encuentra un uso de la administración parenteral de la composición veterinaria o composición veterinaria de combinación con por lo menos una o más vitaminas liposolubles. Preferentemente, las composiciones se administran por vía intramuscular o subcutánea. Más preferentemente, las composiciones se administran por vía subcutánea.

### **Descripción detallada**

15 La presente invención proporciona una composición de doramectina a dosis elevada que resulta útil como agente antiparasitario eficaz y proporciona tiempos de retención reducidos en los animales después de la administración.

### **Dibujos**

La Figura 1 representa la eficacia de una sola dosis elevada de doramectina y una dosis elevada de ivermectina en ganado vacuno contra larvas de *D. hominis*.

### **Definiciones**

Para los fines de la presente invención, tal como se describe y reivindica en el presente documento, se definen los siguientes términos y expresiones de la siguiente manera:

25 "Animal", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un animal individual que es un miembro de la clase taxonómica Mammalia. Ejemplos no exclusivos de animales incluyen perros, gatos, caballos, cerdos, ovejas, cabras y ganado vacuno.

"Parásito" o "parásitos", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a endoparásitos y ectoparásitos, incluyendo ácaros, insectos, helmintos, y sus respectivas larvas, crisálidas, larvas de insectos, ninfas y similares

30 "Parenteral", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una forma de administración que es intramuscular (por ejemplo, en un músculo), subcutánea (por ejemplo, debajo de la piel), intradérmica (por ejemplo, en la propia piel), e intravenosa (por ejemplo, en una vena).

35 "Conservante(s)", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una sustancia o sustancias que se añaden a las composiciones de la presente invención para protegerlas de la acción microbiana y de la reacción química. El término incluye antioxidantes (eliminadores de radicales libres) que protegen las composiciones de las reacciones químicas al eliminar los radicales libres, eliminando así la transferencia de electrones de un compuesto o sustancia a otro.

40 "Tratamiento", "tratar", y similares, tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a revertir, aliviar, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término. Por lo tanto, el tratamiento se puede referir a la administración de la composición de la presente invención a un animal que, en el momento de la administración, no está aquejado del trastorno o afección.

"Veterinariamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una composición, y/o con el animal que está siendo tratado con la misma.

45 "Tiempo de retención", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al periodo de tiempo (por ejemplo, días) después de la última dosis de la administración del fármaco durante el cual un animal no puede ser sacrificado para el consumo humano.

### **Descripción**

50 La presente invención se refiere a una composición de doramectina a dosis elevada que comprende 3%-6% (p/v) de doramectina, 39%-60% (v/v) de aceite de semilla de algodón, y 30%-50% (v/v) de benzoato de bencilo. Opcionalmente, la composición puede contener uno o más excipientes auxiliares incluyendo antioxidantes, conservantes y codisolventes. Una composición típica se prepara mezclando una cantidad de doramectina con

aceite de semilla de algodón, benzoato de bencilo, acetato de tocoferol como antioxidante y alcohol bencílico como codisolvente. Se pueden utilizar otros codisolventes, antioxidantes, conservantes, ésteres y aceites vegetales o sintéticos veterinariamente aceptables y agentes antiparasitarios adecuados comunes, reconocidos por las personas expertas en la materia como seguros para la administración a un animal. Sin embargo, el desarrollo de una composición parenteral que utiliza una avermectina y/o milbemicina requiere una comprensión de la interacción entre el fármaco y los demás vehículos y excipientes de la composición. Los agentes antiparasitarios de avermectina y milbemicina son altamente solubles en aceite de ricino, sin embargo, debido a la afinidad de unión entre el agente y el aceite, el agente no se libera fácilmente del aceite. Por lo tanto, las concentraciones residuales del agente siguen siendo elevadas en el sitio de inyección. En segundo lugar, las avermectinas tienen perfiles de solubilidad menores en otros aceites (por ejemplo, oleato de etilo, aceite de coco fraccionado, aceite de sésamo, y aceite de semilla de algodón). La menor solubilidad no permite composiciones a dosis elevada. Por lo tanto, son necesarios otros codisolventes para garantizar una solubilidad a dosis elevada manteniendo al mismo tiempo afinidades de unión bajas. Finalmente, dependiendo de la naturaleza acuosa de la composición, las avermectinas a dosis elevada pueden precipitar como resultado del reparto del agente a la fase acuosa.

El principio activo antiparasitario que se enfatiza especialmente en la presente invención es la doramectina (3%-6%) en peso. Preferentemente, la doramectina es el 3%-4% en peso, y más preferentemente el 3,5% en peso.

Los aceites vegetales adecuados incluyen triglicéridos de cadena larga, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, y similares. También se pueden utilizar triglicéridos de cadena media C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> (por ejemplo, Miglyol 810 ó 812).

Los codisolventes adecuados incluyen ésteres, por ejemplo, benzoato de bencilo, oleato de etilo, citrato de tributilo, citrato de tributilacetilo, y diésteres de propilenglicol de cadena media C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> (por ejemplo, Miglyol 840). Resulta preferente el benzoato de bencilo ya que es único entre los ésteres, puesto que proporciona una buena solubilidad en doramectina con una afinidad de unión moderada, a diferencia del aceite de ricino, un triglicérido de cadena larga. Además, debido a la afinidad moderada, la velocidad de eliminación del sitio de inyección para la doramectina es mayor. Por lo tanto, la composición de benzoato de bencilo y aceite de semilla de algodón permite que la doramectina permanezca solubilizada, gestionando al mismo tiempo la absorción en el sitio de inyección, la eliminación, y en última instancia, un tiempo de retención reducido.

También se pueden utilizar excipientes auxiliares en la composición. Estos codisolventes se añaden generalmente a la composición en volúmenes que oscilan aproximadamente del 2% al 8%. Los excipientes auxiliares adecuados incluyen alcohol bencílico, propilenglicol u otros alcoholes polihidroxílicos no tóxicos, que incluyen, por ejemplo, polietilenglicol. El alcohol bencílico resulta útil como anestésico suave para las composiciones parenterales, reduciendo así el dolor en el sitio de inyección y promoviendo posteriormente la tolerancia en el sitio de inyección.

También se pueden utilizar conservantes para garantizar la estabilidad global de la composición. Dependiendo de si el conservante de la composición se añade para controlar o evitar el crecimiento antimicrobiano y/o como antioxidante para controlar o evitar las reacciones químicas, las cantidades de cada conservante pueden oscilar entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 2% en peso y/o volumen de la composición. Por ejemplo, se puede añadir acetato de tocoferol en un intervalo comprendido entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 0,10% en peso; se pueden añadir cada uno de BHA y BHT a una composición única en un intervalo de cada uno comprendido entre aproximadamente el 0,05% y el 0,5%. Los conservantes adecuados no limitativos incluyen: feniletanol, fenol, m-cresol, benzalconio, parabenos, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, y similares. Determinados conservantes no limitativos que son antioxidantes incluyen: vitamina A, carotenoides, ascorbato, flavonoides, polifenoles, isotiocianatos, licopeno, cisteína, tocoferoles (que incluyen los tocoferoles  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , mezclas de los mismos, y los ésteres de tocoferol (por ejemplo, acetato y succinato)), y similares.

La composición de la presente invención también puede incluir una cantidad de por lo menos una o más vitaminas liposolubles. Las vitaminas liposolubles preferentes son la vitamina A, vitamina D y vitamina E. Las necesidades de vitaminas recomendadas en el ganado vacuno oscilan entre aproximadamente 2.000 UI/kg y 4000 UI/kg (vitamina A), aproximadamente 275 UI/kg (vitamina D), y de 15 UI/kg a 60 UI/kg (Vitamina E). Puesto que estas vitaminas liposolubles se almacena principalmente en el hígado y en los tejidos adiposos, se pueden administrar dosis mayores. Las vitaminas almacenadas son excretadas lentamente a lo largo del tiempo proporcionando así una nutrición vitamínica prolongada. Las dosis únicas en bolos de vitamina A, D, y E pueden oscilar entre aproximadamente 100.000 UI/ml y 500.000 UI/ml, entre 10.000 UI/ml y 75.000 UI/ml, y entre aproximadamente 5 UI/ml y 300 UI/ml, respectivamente. Dependiendo de la edad del animal, se pueden administrar dosis para proporcionar aproximadamente de 2.000 UI/kg a 5000 UI/kg para la vitamina A, aproximadamente de 200 UI/kg a 600 UI/kg para la vitamina D, y aproximadamente de 0,5 UI/kg a 7 UI/kg para la vitamina E. A lo largo del tiempo, estas dosis proporcionan una cantidad diaria de vitamina A que oscila entre aproximadamente 50 UI/kg/día y 125 UI/kg/día durante 40 días y aproximadamente de 33 UI/kg/día a 83 UI/kg/día durante 60 días; aproximadamente de 5 UI/kg/día a 22 UI/kg/día durante 40 días y aproximadamente de 3 UI/kg/día a 15 UI/kg/día durante 60 días para la vitamina D; y aproximadamente de 0,02 UI/kg/día a 0,15 UI/kg/día durante 40 días y aproximadamente de 0,01 UI/kg/día a 0,10 UI/kg/día durante 60 días para la vitamina E.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar utilizando procedimientos de mezcla y disolución convencionales para preparar una forma de dosificación veterinaria para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y un producto de fácil manejo.

5 La composición (Ejemplo 1) de la presente invención se preparó utilizando las operaciones de fabricación típicas para las soluciones inyectables. La doramectina se solubilizó en benzoato de bencilo a aproximadamente 55°C. Se solubilizó por separado acetato de tocoferol en benzoato de bencilo y a continuación se añadió a la solución de doramectina. Se solubilizaron alcohol de bencilo y aceite de semilla de algodón por adición de los excipientes a la solución de doramectina. Se mezcló la solución doramectina a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 1-2 horas sin burbujeo de nitrógeno o vacío. A continuación se hizo burbujear la solución con nitrógeno a vacío. Se enfrió la solución a aproximadamente 25°C y a continuación se filtró con un pre-filtro de 1 micrómetro y un filtro de esterilización de 0,22 micrómetros. A continuación se depositó la solución filtrada en viales estériles de vidrio ámbar y se tapó.

15 Las composiciones dentro del ámbito de la invención han demostrado proporcionar eficacia contra ectoparásitos y endoparásitos económicamente importantes después de una única inyección con un tiempo de retención significativamente reducido. Esto representa una ventaja significativa para quienes que trabajan en el campo de la ganadería, ya que ofrece un tratamiento eficaz a dosis elevada con un tiempo de retención reducido. Si el tiempo de retención puede reducirse significativamente, tratando al mismo tiempo de manera eficaz al animal contra los endo y ectoparásitos, entonces el animal, preferentemente ganado vacuno, puede ser sacrificado mucho antes para el consumo humano después de la administración de la dosis. Posteriormente, el costo para el ganadero, gestor del 20 pasto u otra entidad, y en última instancia para el consumidor, se reducirá considerablemente. Además, si el animal puede ser sacrificado antes, existe un menor riesgo de reinfección, especialmente en animales con concentraciones residuales de fármaco que impiden el sacrificio como resultado de la prolongación del tiempo de retención pero que son demasiado bajas para resultar eficaces.

25 Entre los parásitos (adultos y larvas) que pueden controlarse con la composición a dosis elevada de la presente invención se encuentran nematodos intestinales, nematodos pulmonares, nematodos oculares, nematodos renales, larvas de insectos, piojos chupadores y masticadores, garrapatas y ácaros de la sarna. Los nematodos gastrointestinales incluyen, por ejemplo, *Ostertagia ostertagi* (incluyendo larvas inhibidas), *O. lyrata*, *Haemonchus placei*, *H. similis*, *H. contortus*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *T. longispicularis*, *Cooperia oncophora*, *C. pectinata*, *C. punctata*, *C. surnabada* (sin. *mcmasteri*), *C. espátula*, *Ascaris suum*, *Hyostrongylus rubidus*, *Bunostomum phlebotomum*, *Capillaria bovis*, *B. trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus*, *S. ransomi*, *Oesophagostomum radiatum*, *O. dentatum*, *O. columbianum*, *O. quadrispinulatum*, *Trichuris spp.*, y similares. Otros parásitos incluyen nematodos pulmonares (por ejemplo, *Dictyocaulus viviparus* y *Metastrongylus spp.*); nematodos oculares (por ejemplo, *Thelazia spp.*); larvas de insectos en estadio parasitario (por ejemplo, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*, *Dermatobia hominis*); nematodos renales (por ejemplo, *Stephanurus dentatus*); piojos chupadores y masticadores (por ejemplo, *Haematopinus eurysternus*, *H. suis*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus*, *Damalinia bovis*), gusano barrenador (por ejemplo, *Cochliomyia hominivorax* (larvas)), garrapatas (*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*, y similares); ácaros de la sarna (por ejemplo, *Psoroptes bovis*, *Sarcoptes scabiei*), y moscas de los cuernos (por ejemplo, *Haematobia irritans*).

35 Las composiciones de la invención pueden administrarse en una forma apropiada para el uso específico previsto, el animal huésped concreto y el peso del animal huésped a tratar, el parásito o los parásitos implicados, el grado de infestación, etc., de acuerdo con la práctica veterinaria convencional. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se formulan para su administración parenteral. Más preferentemente, la composición se formula para su inyección intramuscular y subcutánea. La inyección de la composición se puede lograr utilizando un dispositivo de dosificación veterinario adecuado, tal como una jeringa o una pistola de inyección de los tipos disponibles de proveedores tales como NJ Phillips Injector, de Instrument Supplies y Simcrotec. La elección del dispositivo de inyección depende de una serie de factores tales como la viscosidad de la composición, la capacidad para administrar una dosis unitaria de fármaco activo en condiciones de campo, etc., y de acuerdo con la práctica veterinaria convencional.

45 El facultativo veterinario, o un experto en la materia, será capaz de determinar la dosis adecuada para el animal concreto, que puede variar con la especie, la edad, el peso y la respuesta. Las dosis medias son ejemplares del caso promedio. En consecuencia, pueden estar justificados mayores o menores intervalos de dosificación, dependiendo de los factores mencionados anteriormente, y se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

55 La composición de la presente invención se puede administrar en solitario, como se ha descrito anteriormente, o en combinación con uno o más de otros agentes antiparasitarios para una composición de fármacos combinados del 2%-6% para formar un plaguicida de múltiples componentes que da un espectro aún más amplio de utilidad veterinaria. Por lo tanto, la presente invención también prevé una composición veterinaria de combinación que comprende una cantidad eficaz de doramectina y por lo menos un agente antiparasitario adicional, un triglicérido de cadena larga, un codisolvente y, opcionalmente, uno o más de cada uno de un conservante y un excipiente auxiliar,

como se ha definido anteriormente. Los agentes antiparasitarios adicionales específicos incluyen ivermectina, eprinomectina, abamectina, moxidectina, y milbemicina. Para la administración simultánea, la doramectina y el otro o los demás agentes antiparasitarios se pueden combinar en una sola composición farmacéutica. Por ejemplo, la composición puede formularse en aceite de semilla de algodón y benzoato de bencilo con doramectina 1%-3% en combinación con un 1%-3% de otro agente antiparasitario, o doramectina al 1%-3% en combinación con por lo menos otros dos agentes antiparasitarios con un peso combinado de aproximadamente un 1%-3%, opcionalmente con uno o más de cada uno de un conservante y un excipiente auxiliar. Las composiciones de combinación no exclusivas incluyen: 1% de doramectina y 1% de abamectina, 1,5% de doramectina, 1% de abamectina y 1% de ivermectina, 1% de doramectina, 1% de abamectina, y 2% de ivermectina, y similares. Las composiciones veterinarias de combinación se pueden formular de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos en una única composición, por ejemplo, para el fin de tratar una enfermedad o afección concreta, está dentro del ámbito de la presente invención que dos o más composiciones veterinarias, por lo menos una de las cuales contiene doramectina, de acuerdo con la invención, se puedan combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un kit que comprende dos o más composiciones veterinarias separadas, por lo menos una de las cuales contiene doramectina de acuerdo con la invención, y a unos medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, unos sobrecitos, una ampolla, o una bolsita de aluminio dividida. Para facilitar el cumplimiento, el kit comprende por lo general instrucciones para su administración y puede estar provisto de un denominado recordatorio.

La composición veterinaria para su aplicación puede envasarse de una variedad de formas, dependiendo del procedimiento utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositada en el mismo la composición veterinaria en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), saquitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un conjunto inviolable para evitar un acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el recipiente tiene depositada sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.

Las composiciones de la presente invención son tolerables cuando se utilizan en ganado vacuno. Además, la composición de la presente invención es estable a temperatura acelerada y a humedad relativa (40°C/75%) durante 6 meses.

Procedimientos experimentales generales

Las formas de realización de la presente invención se ilustran mediante los siguientes Ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que las formas de realización de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos Ejemplos, ya que otras variaciones de los mismos serán conocidas o resultarán evidentes para un experto habitual en la materia, a la luz de la presente divulgación.

**Ejemplo 1**

Se preparó una composición que contenía 3,5% (p/v) (0,7 mg/kg) de doramectina, formulada en aceite de semilla de algodón, benzoato de bencilo, y alcohol bencílico como se expone a continuación.

Doramectina	3,5 g
Alcohol bencílico	6,0 ml
Acetato de tocoferilo	0,050 g
Aceite de semilla de algodón	55,0 ml
Benzoato de bencilo c.s.p.	100,0 ml

40

**Ejemplo 2 - Composición comparativa**

Se preparó una composición que contenía 3,0% (p/v) (0,6 mg/kg) de doramectina, en un vehículo que comprendía 40% (v/v) de aceite de ricino y 60% (v/v) de oleato de etilo.

**Ejemplo 3**

Se puede preparar una composición sin un conservante o excipiente auxiliar que contenga 3,5% (p/v) (0,7 mg/kg) de doramectina formulada en un aceite de semilla de algodón y benzoato de bencilo, como se expone a

45

continuación.

Doramectina	3,5 g
Aceite de semilla de algodón	55,0 ml
Benzoato de bencilo c.s.p.	100,0 ml

**Ejemplo 4**

- 5 Se puede preparar una composición de combinación que contenga 1% (p/v) (0,2 mg/kg) de doramectina, 1% (0,2 mg/kg) de ivermectina formulada en aceite de semilla de algodón, benzoato de bencilo, alcohol bencílico, y un conservante, como se expone a continuación. Se puede preparar una composición similar sin el conservante y/o el excipiente auxiliar (alcohol bencílico).

Doramectina	1,0 g
Ivermectina	1,0 g
Alcohol bencílico	6,0 ml
Aceite de semilla de algodón	55,0 ml
Acetato de tocoferilo	0,050 g
Benzoato de bencilo c.s.p.	100,0 ml

**Ejemplo 5**

- 10 Se puede preparar una composición de combinación que contenga 1% (p/v) (0,2 mg/kg) de doramectina, 1% (0,2 mg/kg) de ivermectina, y 1% (0,2 mg/kg) de abamectina formulada en aceite de semilla de algodón, benzoato de bencilo, alcohol bencílico y acetato de tocoferol, como se expone a continuación. Se puede preparar una composición similar sin el tocoferol y/o el alcohol bencílico.

Doramectina	1,0 g
Ivermectina	1,0 g
Abamectina	1,0 g
Alcohol bencílico	6,0 ml
Aceite de semilla de algodón	55,0 ml
Acetato de tocoferilo	0,050 g
Benzoato de bencilo c.s.p.	100,0 ml

**Ejemplo 6**

- 15 Se puede preparar una composición que contenga 1% (p/v) (0,2 mg/kg) de doramectina, abamectina al 1% (p/v) (0,2 mg/kg) formulada en aceite de semilla de algodón, benzoato de bencilo, alcohol bencílico, vitamina A, D, y E, y con los conservantes BHA y BHT, como se expone a continuación. Las cantidades de cada vitamina (A, D y/o E) pueden aumentarse o disminuirse en consecuencia para proporcionar una determinada dosis (por ejemplo, IU/kg) de vitamina(s) dependiendo de la salud, la edad del animal, y la duración de la suplementación requerida.
- 20

Agente/Excipiente		UI/ml
Doramectina	1,0 g	na
Abamectina	1,0 g	na
Palmitato de retinol (A)	8,8 g	160.000

(continuación)

Colecalciferol (D)	0,1125 g	45.000
acetato de dl-alfa-tocoferol (E)	4,5 g	45
BHA	0,2 g	na
BHT	0,2 g	na
Benzoato de bencilo c.s.p.	25 ml	na
Aceite de semilla de algodón	qs 100 ml	na

Reparto en aceite/agua

5 Se prepararon una serie de composiciones en solución de aceite de triglicéridos:éster que comprendían doramectina en solitario y doramectina con otras avermectinas para evaluar los coeficientes de reparto composición:agua y el grado de precipitación del fármaco como medio para determinar el tiempo residual del fármaco. Por ejemplo, si la afinidad fármaco/aceite es fuerte, entonces el fármaco no se libera fácilmente del aceite y si el fármaco precipita, entonces la absorción sistémica y la eliminación es aún más lenta. Menores velocidades de eliminación equivalen mayores tiempos de retención. Se prepararon vehículos de la composición de aceite de triglicéridos:éster en una relación v/v de aceite:éster de 55:45. Se añadieron a los vehículos agentes antiparasitarios sólidos, y se disolvieron calentando las soluciones mientras se mezclaban. Una vez enfriados a temperatura ambiente, se añadieron 1 ml de cada composición a 10 ml de agua, y se equilibraron las mezclas mediante mezcla por rotación suave durante 72 horas a temperatura ambiente. Las fases oleosa y acuosa se separaron por centrifugación, y las fases acuosas se aclararon adicionalmente por filtración, en caso de ser necesario, para separar el fármaco precipitado. Para cada composición, se sometieron a ensayo ambas fases y las composiciones iniciales mediante HPLC. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Coeficientes de reparto de equilibrio composición de aceite de triglicéridos:éster con agente antiparasitario - agua y % de precipitado

Avermectina	$\log P_{FW}^1$	% restante en solución <sup>2</sup>
aceite de semilla de algodón: benzoato de bencilo (55:45) v/v		
3,5% de doramectina	4,7	94%
3,5% de abamectina	4,5	100%
1% de doramectina + 1% de abamectina	5,0; 4,7	100%; 100%
3,5% de ivermectina	5,2	100%
1% de ooramectina + 1% de abamectina + 1,5% de ivermectina	5,0; 4,7; 5,0	100%; 100%; 100%
aceite de sésamo: benzoato de bencilo (55:45) v/v		
3,5% de doramectina	4,6	87%
3,5% de abamectina	4,6	100%
aceite de ricino: benzoato de bencilo (55:45) v/v		
3,5% de doramectina	5,6	98%
3,5% de abamectina	5,2	100%
aceite de semilla de algodón: oleato de etilo (55:45) v/v		
3,5% de doramectina	2,9	6%
3,5% de abamectina	3,8	30%
<sup>1</sup> $\log P_{FW}$ = coeficiente de reparto calculado composición-agua = $\log ([\text{mg/ml disueltos en la fase oleosa}] / [\text{mg/ml disueltos en la fase acuosa}])$		
<sup>2</sup> % restante en solución = $([\text{mg disueltos en la fase oleosa}] + [\text{mg disueltos en la fase acuosa}]) / \text{mg en la composición original} * 100$		

En general, la composición de aceite de semilla de algodón/benzoato de bencilo proporcionó una solubilidad a dosis elevada y valores de log P composición:agua para la doramectina y otras avermectinas aceptables, en solitario y en combinación. Además, la composición presentó una buena capacidad para mantener la solubilidad del fármaco tras la exposición a un entorno acuoso (por ejemplo,  $\geq 94\%$  permaneció en solución), lo que indica una baja propensión a la precipitación en el sitio de inyección y por tanto una reducción de los tiempos de retención, proporcionando al mismo tiempo una mayor dosis eficaz. De manera similar, la composición de aceite de ricino presentó una solubilidad aceptable, como se preveía, sin embargo se dio un aumento significativo del log P debido a la fuerte afinidad entre el fármaco y el aceite. Se espera que esta afinidad dé como resultado una eliminación del fármaco en el sitio de inyección significativamente prolongada. La composición de aceite de semilla de algodón:oleato de etilo también presentó una buena solubilidad, sin embargo, una ligera disminución de la tolerabilidad a la exposición al agua dio como resultado un ligero aumento de la precipitación del fármaco.

Estudios Biológicos

Estudio 1

Se castraron cuarenta y cinco animales bovinos (15/grupo) y las heridas de castración fueron expuestas naturalmente a infestación por gusano barrenador (larvas de *Cochliomyia hominivorax*). El grupo de control no recibió tratamiento. El primer grupo de tratamiento recibió una única dosis inyectada de la composición comparativa (Ejemplo 2) a una dosis de 0,6 mg/kg. El segundo grupo de tratamiento recibió una única dosis inyectada de la composición del Ejemplo 1 a una dosis de 0,7 mg/kg. Se calculó la eficacia contra los gusanos barrenadores los días 3 a 20 post-tratamiento, para cada grupo tratado, en cada día designado de evaluación, de la siguiente manera:

$$Eficacia (\%) = \frac{\text{Número de miasis activas en el grupo de control} - \text{número de miasis activas en el grupo tratado}}{\text{Número de miasis activas en el grupo de control}} \times 100$$

Los resultados del Estudio 1 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Eficacia (%) de las composiciones de doramectina a dosis elevada frente a larvas de *C. hominivorax*, días post-tratamiento (DPT)

DPT	Eficacia (%)	
	Ejemplo 1	Composición Comparativa Ejemplo 2
3	100,0	100,0
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

En general, los datos muestran un inicio más temprano de la eficacia de la composición de la presente invención

(Ejemplo 1), contra las larvas de *C. hominivorax*.

Estudio 2

5 Se asignaron al azar veinticuatro animales bovinos infectados naturalmente, con recuentos de huevos por gramo de heces (HPG) superiores a 500, a tres grupos de tratamiento en base a la media de los tres recuentos de HPG (días -3, -2 y -1). El grupo de control no recibió tratamiento. El segundo grupo fue tratado con una sola dosis de la composición comparativa (Ejemplo 2) a una dosis de 0,6 mg/kg. El tercer grupo fue tratado con una sola dosis de la composición del Ejemplo 1 a una dosis de 0,7 mg/kg. Los animales bovinos fueron mantenidos en establos individuales hasta el día 14 post-tratamiento, fecha en la que los animales fueron sacrificados y se les practicó la autopsia para la evaluación de la carga de helmintos. Se recogieron de cada grupo helmintos de varias especies (10 *Haemonchus* (H1), *Cooperia* (H2), *Trichostrongylus* (H3), *Oesophagostomum* (H4), y *Trichuris* (H5)) y se contaron. En la Tabla 3 se muestran el número de cada especie de helmintos y las medias aritméticas. El grupo de animales bovinos tratado con la composición de la presente invención (Ejemplo 1) tuvo el menor número de helmintos registrados para cada una de las especies, excepto para *Trichostrongylus*, en cuyo caso la fórmula comparativa resultó igualmente eficaz. En general, el número total de gusanos (todas las especies) para la composición de la presente invención fue menos de la mitad del de la composición comparativa.

Tabla 3. Efecto de las composiciones de doramectina a dosis elevada contra diferentes especies de helmintos en el ganado vacuno – media aritmética

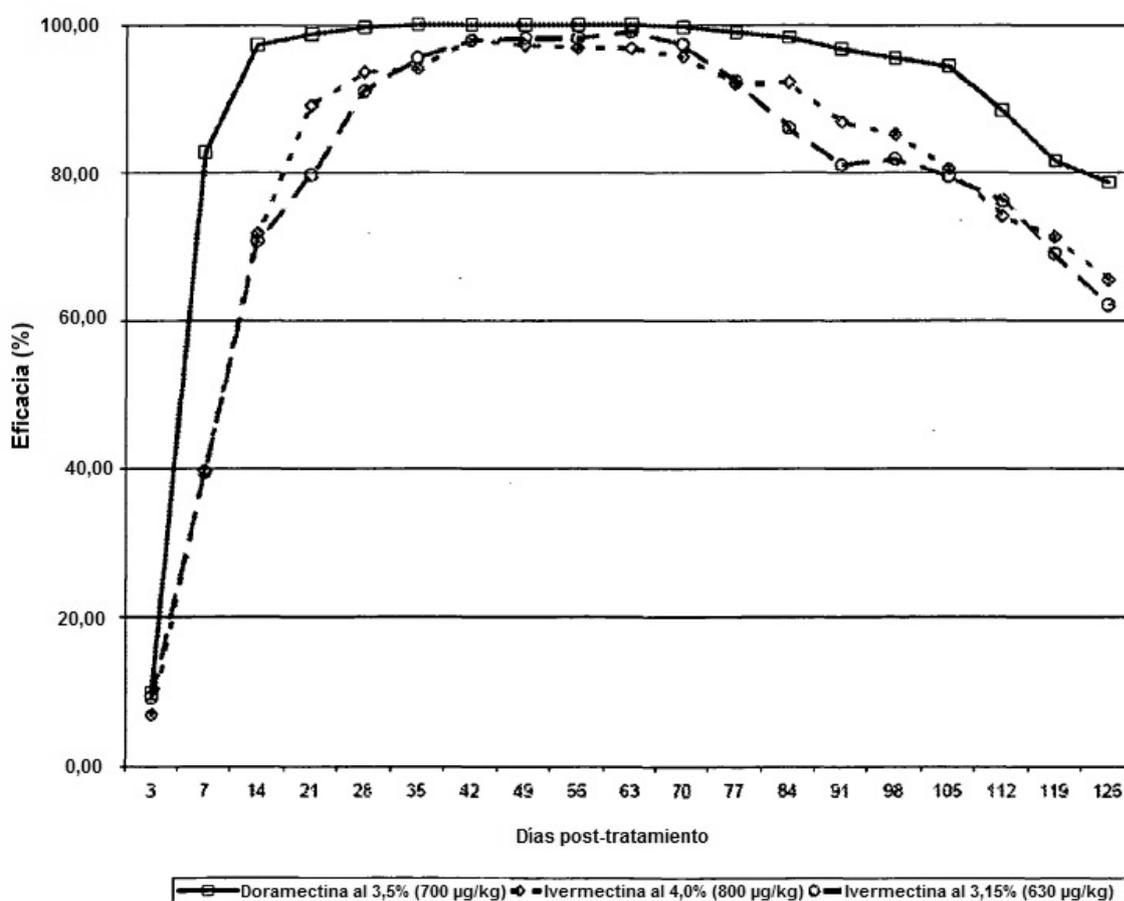
Grupo	Especie de helminto					Total
	H1	H2	H3	H4	H5	
Control	9.759	1.880	28	2.305	5	13.977
	760	13.608	0	525	5	14.898
	9.332	2.523	178	2.080	0	14.113
	4.951	10	57	725	0	5.743
	2.756	2.910	195	1.285	0	7.146
	2.833	446	224	420	60	3.983
	4.326	336	51	85	10	4.808
	2.496	1.305	0	70	1	3.872
<b>Total</b>	<b>37.213</b>	<b>23.018</b>	<b>733</b>	<b>7.495</b>	<b>81</b>	<b>6.8540</b>
<b>Promedio</b>	<b>4.651,63</b>	<b>2.877,25</b>	<b>91,63</b>	<b>936,88</b>	<b>10,13</b>	<b>8.567,50</b>
Composición comparativa Ejemplo 2	4.024	360	0	50	0	4.434
	1.072	7.400	0	240	10	8.722
	103	460	0	10	10	583
	6.076	3.510	0	10	260	9.856
	2.412	7.160	0	150	40	9.762
	1.478	1.050	0	20	10	2.558
	1.530	2.110	0	40	0	3.680
	410	430	0	400	10	1.250
<b>Total</b>	<b>17.105</b>	<b>22.480</b>	<b>0</b>	<b>920</b>	<b>340</b>	<b>40.845</b>
<b>Promedio</b>	<b>2.138,13</b>	<b>2.810,00</b>	<b>0,00</b>	<b>115,00</b>	<b>42,50</b>	<b>5.105,63</b>
Composición Ejemplo 1	2.766	400	0	110	0	3.276
	1.160	10	0	0	0	1.170
	1.098	2.361	0	70	10	3.539
	1.301	1.170	0	120	0	2.591
	484	40	0	0	0	524
	3.920	10	0	90	0	4.020
	218	40	0	0	0	258
	169	1.370	0	20	0	1.559
<b>Total</b>	<b>11.116</b>	<b>5.401</b>	<b>0</b>	<b>410</b>	<b>10</b>	<b>16.937</b>
<b>Promedio</b>	<b>1.389,50</b>	<b>675,13</b>	<b>0,00</b>	<b>51,25</b>	<b>1,25</b>	<b>2.117,13</b>

Estudio 3

20 Se comparó la composición veterinaria de la presente invención (Ejemplo 1) frente a productos comerciales a dosis elevada para evaluar la eficacia contra infestaciones por ura (larvas de *Dermatobia hominis*). Se evaluaron tres composiciones de avermectina a dosis elevada. Se seleccionaron cuarenta animales bovinos en base a la

inspección visual de la infestación larvaria. Los animales fueron asignados al azar a grupos de tratamiento en base a la media de dos recuentos pre-tratamiento (días -2 y -1) de larvas de *D. hominis*. Se formaron cuatro grupos de 10 animales cada uno, de la siguiente manera: T01 era un control (solución salina), T02 recibió Doramectina al 3,5% (Ejemplo 1), T03 recibió Ivermectina al 3,15% (Ivomec Gold, Merial), y T04 recibió Ivermectina al 4,0% (Master LP, Ouro Fino). Los animales se mantuvieron dentro de los mismos límites de pasto en Brasil durante el tiempo que duró estudio. Se proporcionó agua y suplemento mineral a discreción. Se administraron al ganado vacuno, por vía subcutánea, dosis de 1 mU50Kg el Día 0. Se contaron los nódulos larvarios los días -2, -1, 3, 7, 14, y a partir de entonces semanalmente hasta los 133 días post-tratamiento. Los resultados se muestran en la figura 1. La Doramectina al 3,5% presentó una eficacia terapéutica superior y persistente contra las larvas *D. hominis* en comparación con las demás composiciones comerciales de ivermectina a dosis elevada. La eficacia (medias geométricas) superiores al 90% se lograron entre los días 14 y 105, entre los días 28 a 77 y entre los días 28 a 84 post-tratamiento para las dosis de doramectina al 3,5%, de Ivermectina al 3,15% y de Ivermectina al 4,0%, respectivamente.

Figura 1. Eficacia de la doramectina a dosis elevada y de la ivermectina comercial a dosis elevada en el ganado vacuno contra las larvas de *D. hominis*



#### Estudio 4

De manera comparativa, se evaluaron los tiempos de retención para la doramectina comercial a dosis bajas, las ivermectinas a dosis elevada, y una combinación a dosis elevada que contenía ivermectina y abamectina, frente a la doramectina a dosis elevada (Ejemplo 1). Los tiempos de retención se basan en las concentraciones residuales de fármaco obtenidas a partir de tejido animal (carne del esqueleto, grasa, riñones e hígado) como notificaba cada empresa en sus respectivas etiquetas de los productos registrados en el Ministerio de Agricultura de Brasil (MAPA). Las etiquetas de los productos notificaban el tiempo de retención en días y meses. Por razones de coherencia, el tiempo de retención se representa en días, en el que 1 mes tiene 30 días. Los tiempos de retención se muestran en la Tabla 4. La composición de doramectina a dosis elevada proporciona un tiempo de retención que es la mitad del tiempo para los demás compuestos a dosis elevada. Por lo tanto, el ganado vacuno puede ser sacrificado antes para el consumo de carne después del tratamiento con doramectina a dosis elevada de lo que se puede conseguir con las demás avermectinas a dosis elevada.

Tabla 4. Tiempos de retención notificados para el ganado vacuno con respecto a las concentraciones residuales de avermectinas en la carne

<b>Producto</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Concentración de Avermectina</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Tiempo de Retención (días)</b>	<b>Nº de Registro MAPA (año)</b>
Dectomax	Pfizer	1% de doramectina	0,20	35	4.055 (1992)
Composición Ejemplo 1	Pfizer	3,5% de doramectina	0,70	63	----
Ivomec Gold	Merial	3,15% de ivermectina	0,63	122	6.103 (1997)
Solution 3.5% LA	Intervet -Schering-Plough	2,25 % de ivermectina + 1,25% de abamectina	0,70 (0,45+0,25)	122	8.691 (2003)
Megamectin 3.5	Novartis	3,5% de ivermectina	0,70	120	8.632 (2003)
Master LP	Ouro Fino	4,0% de ivermectina	0,80	130	9.208 (2006)

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición antiparasitaria veterinaria que comprende (a) 3%-6% p/v de doramectina, (b) 39%-60% v/v de aceite de semilla de algodón; (c) 30%-50% v/v benzoato de bencilo; y opcionalmente d) uno o más de cada uno de un conservante, un excipiente auxiliar, y una vitamina liposoluble.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más conservantes.
3. La composición según la reivindicación 2, que comprende adicionalmente uno o más excipientes auxiliares.
4. La composición según la reivindicación 3, que comprende adicionalmente una o más vitaminas liposolubles seleccionadas del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D y vitamina E.
- 10 5. La composición según la reivindicación 3, en la que la doramectina es el 3,5% p/v, el aceite de semilla de algodón es el 55% v/v, el benzoato de bencilo es el 39% v/v, el excipiente auxiliar es alcohol bencílico, y el conservante es tocoferol.
6. La composición según la reivindicación 5, en la que el alcohol bencílico es el 6% y el tocoferol es acetato de tocoferol al 0,05%.
- 15 7. La composición según la reivindicación 1, en la que la doramectina es el 3,5% p/v, el aceite de semilla de algodón es el 55% v/v, el benzoato de bencilo es el 39% v/v, que comprende adicionalmente un excipiente auxiliar y un conservante, en la que el excipiente auxiliar es alcohol bencílico al 6%, y el conservante es acetato de tocoferol al 0,05%.
8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como medicamento para la prevención, el tratamiento, o el control de parásitos en el ganado por administración parenteral.
- 20 9. Una composición antiparasitaria de combinación veterinaria que comprende (a) 1%-3% p/v de doramectina, b) un 1%-3% p/v de uno o más de un agente antiparasitario seleccionado del grupo que consiste en abamectina, ivermectina, eprinomectina, moxidectina, y milbemicina, (c) 39%-75% v/v de aceite de semilla de algodón, (d) 25%-50% v/v de benzoato de bencilo; y opcionalmente e) uno o más de cada uno de un conservante, un excipiente auxiliar, y una vitamina liposoluble, en la que dicha vitamina está seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, 25 vitamina D y vitamina E.
10. La composición según la reivindicación 9, que comprende adicionalmente uno o más conservantes.
11. La composición según la reivindicación 10, que comprende adicionalmente uno o más excipientes auxiliares.
12. La composición según la reivindicación 11, que comprende adicionalmente una o más vitaminas liposolubles seleccionadas del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D y vitamina E.
- 30 13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para su uso como medicamento para la prevención, el tratamiento, o el control de parásitos en el ganado por administración parenteral.