

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 245**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/365** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 33/00** (2006.01)

**A61P 33/10** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011 E 11731566 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2568980**

54 Título: **Formulaciones parasiticidas inyectables de levamisol y lactonas macrocíclicas**

30 Prioridad:

**12.05.2010 US 333882 P**

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

**17.12.2015**

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)  
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500  
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**HOLMES, ROBERT;  
RAZZAK, MAJID;  
JOHNSON, ALAN;  
GOSWAMI, JITENDRA y  
AWASTHI, ATUL**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 554 245 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

Formulaciones parasitocidas inyectables de levamisol y lactonas macrocíclicas

5 **INCORPORACIÓN POR REFERENCIA**

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/333.882, presentada el 12 de mayo de 2010. Todos los documentos citados o mencionados en los documentos citados del solicitante, y todos los documentos citados o mencionados en el presente documento ("documentos citados en el presente documento"), y todos los documentos citados o mencionados en los documentos citados en el presente documento, junto con cualquier instrucción del fabricante, descripciones, especificaciones de producto y hojas de producto para cualquier producto mencionado en el presente documento o en cualquier documento incorporado por referencia en el presente documento, se incorporan por este documento en el presente documento por referencia, y pueden emplearse en la práctica de la invención.

15 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0002] La presente invención se refiere a nuevas formulaciones parasitocidas inyectables que comprenden levamisol y lactonas macrocíclicas. La presente invención también proporciona métodos de erradicación, control y prevención de la infestación y/o infección por parásitos en aves, peces y mamíferos. Las formulaciones de la invención pueden administrarse a animales, particularmente mamíferos, peces y aves, para prevenir o tratar infestación y/o infección parasítica.

25 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0003] Los animales, tales como mamíferos, peces y aves, son frecuentemente susceptibles a la infestación y/o infección por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos y especies acarinas, y endoparásitos, tales como filarias y otros gusanos. Los endoparásitos plantean un problema significativo a aquellos que crían animales de producción tales como bovinos, ovinos y porcinos. Así, existe una necesidad continua de desarrollar compuestos pesticidas y parasitocidas activos para proteger los animales contra el ataque o infestación/infección por plagas.

[0004] Existen muchos endoparasitocidas o antihelmínticos en la materia para tratar parásitos internos y otras plagas animales. Estos endoparasitocidas varían en coste, además de en su eficacia para un parásito particular. Sin embargo, los resultados del tratamiento con estos pesticidas no siempre son satisfactorios debido al desarrollo continuo de resistencia por el parásito a los agentes terapéuticos disponibles. Así, existe una necesidad en la materia de agentes parasitocidas más eficaces para el tratamiento y protección de animales, por ejemplo, mamíferos, peces y aves de la infestación por parásitos animales.

[0005] Las series de compuestos de avermectina y milbemicina son potentes agentes antihelmínticos y antiparasíticos contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Los compuestos que pertenecen a esta serie son tanto productos naturales como son derivados semi-sintéticos de los mismos. La estructura de estas dos series de compuestos está estrechamente relacionada y ambos comparten un anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros complejo; sin embargo, las milbemicinas no contienen el sustituyente de disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. El producto natural avermectinas se desvelan en la patente de EE.UU. Nº 4.310.519 a Albers-Schonberg, et al., y los compuestos de 22, 23-dihidroavermectina se desvelan en Chabala, et al., patente de EE.UU. Nº 4.199.569. Para una discusión general de avermectinas, que incluye una discusión de sus usos en seres humanos y animales, véase "Ivermectin and Abamectin", W. C. Campbell, ed., Springer-Verlag, N.Y. (1989). Las milbemicinas que existen de forma natural se describen en Aoki et al., patente de EE.UU. Nº 3.950.360, además de en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. (1996). Los derivados semi-sintéticos de estas clases de compuestos son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 5.077.308, la patente de EE.UU. Nº 4.859.657, la patente de EE.UU. Nº 4.963.582, la patente de EE.UU. Nº 4.855.317, la patente de EE.UU. Nº 4.871.719, la patente de EE.UU. Nº 4.874.749, la patente de EE.UU. Nº 4.427.663, la patente de EE.UU. Nº 4.310.519, la patente de EE.UU. Nº 4.199.569, la patente de EE.UU. Nº 5.055.596, la patente de EE.UU. Nº 4.973.711, la patente de EE.UU. Nº 4.978.677 y la patente de EE.UU. Nº 4.920.148, todas incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad. Una lactona macrocíclica particularmente útil es la eprinomectina, que se describe en los documentos US6.174.540, US6.733.767, US5.602.107 a Merck (todas incorporadas por referencia). Este compuesto proporciona un periodo de retención de leche muy corto debido a su tendencia a separarse de la leche de un mamífero lactante.

**[0006]** Para vencer el problema de resistencia se han investigado ampliamente diversas combinaciones de antihelmínticos. Desafortunadamente, las combinaciones de antihelmínticos de lactonas macrocíclicas con antihelmínticos de otras familias han demostrado ser difíciles de formular a alta concentración y con una viscosidad aceptable para inyección. Por ejemplo, la closamectina (fabricada por Norbrook) contiene ivermectina al 0,5 % y closantel al 12,5 % y es tan viscosa que el producto se suministra en un envase especial que tiene un dispositivo de calentamiento. El dispositivo de calentamiento se activa 15 minutos antes de la administración y el envase requiere ser agitado periódicamente durante todo este tiempo para garantizar que la temperatura reduce la viscosidad suficientemente para administración aceptable.

**[0007]** Otro ejemplo, que ha sido objeto de investigación considerable, es combinar una lactona macrocíclica (LM) con levamisol. Las dificultades de combinar estos dos activos se basa en que la estabilidad de cada uno es incompatible en el entorno en el que el otro es estable. El levamisol es estable en condiciones ácidas normalmente a pH de aproximadamente 4 o inferior, mientras que las lactonas macrocíclicas son inestables en condiciones en las que el pH es ácido. Tanto el levamisol como las lactonas macrocíclicas son muy conocidos en la técnica. En particular, el levamisol se ha usado como antihelmíntico para tratar nematodos e infestaciones por gusanos respiratorios en tanto seres humanos como animales. El levamisol puede combinarse con otros activos, aunque frecuentemente con dificultad significativa, como se describe en diversas patentes y solicitudes. Por ejemplo, el documento US 2009/0075918 A1 a Neto et al. parece contemplar la adición de diversas sales orgánicas de levamisol a lactonas macrocíclicas, pero no proporciona ejemplos de trabajo. Otras solicitudes/documentos que mencionan el levamisol en combinación con lactonas macrocíclicas incluyen los documentos WO 00/74489, Sari et al., Journal of liquid chromatography and related technologies. Vol. 29, no. 15, 2006, páginas 2277-2290, WO 2007/068073; WO 2004/069242; WO 00/061068, que describe formulaciones de aplicación epicutánea no acuosas que adicionalmente contienen triclabendazol, y el documento WO 04/009080, que describe formulaciones estables basadas en pirrolidona de avermectinas o milbemicinas combinadas con levamisol. Incluso más recientemente, el documento WO2010021555 (a Intervet) ha descrito rociados orales que contienen levamisol y una lactona macrocíclica, en los que la lactona macrocíclica se estabiliza evidentemente mediante la inclusión de un agente protector, concretamente fosfato de hidroxipropilalmidón. Como este tipo de "agente protector" también sirve de espesante y estabilizador de la emulsión, este enfoque particular para estabilizar el componente de lactona macrocíclica puede ser inadecuado para desarrollar formulaciones inyectables. El fosfato de hidroxipropilalmidón (HP-almidón) normalmente se usa para cremas y lociones, bases, máscara, cosméticos de color, maquillaje líquido, talco líquido, acondicionadores, champús, productos protectores solares y antitranspirantes. Finalmente, el documento AU200310102 (a Nufarm y Novartis) describe formulaciones que tienen levamisol, avermectinas y bencimidazol, pareciendo dichas formulaciones hacer uso de un sistema bifásico de disolventes, en un intento por vencer la problemática inestabilidad de las formulaciones que comprenden levamisol y lactonas macrocíclicas. Varias patentes describen formulaciones de combinación inyectables de acción prolongada que comprenden lactonas macrocíclicas y otros activos, por ejemplo, las patentes de EE.UU. números US 6.174.540 y US 6.733.767 (a Merck), que usan aceite de ricino y polímeros líquidos, respectivamente, para lograr la liberación sostenida de las lactonas macrocíclicas y los otros activos. El documento US 4.381.397 describe formulaciones inyectables de ivermectina. Después de revisar la bibliografía actual, los solicitantes no conocen ninguna combinación eficaz previamente descrita de levamisol y eprinomectina, inyectable o de otro modo.

**[0008]** Se indica expresamente que la citación o identificación de cualquier documento en la presente solicitud no es una admisión de que tal documento esté disponible como estado de la técnica para la presente invención. Cualquier solicitud anterior, y todos los documentos citados en su interior o durante su prosecución ("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o mencionados en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o mencionados en el presente documento ("documentos citados en el presente documento"), y todos los documentos citados o mencionados en los documentos citados en el presente documento, junto con cualquier instrucción del fabricante, descripciones, especificaciones de producto y hojas de producto para cualquier producto mencionado en el presente documento o en cualquier documento incorporado por referencia en el presente documento, se incorporan por este documento en el presente documento por referencia, y pueden emplearse en la práctica de la invención.

## **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

**[0009]** La invención proporciona formulaciones parasiticidas novedosas que comprenden levamisol y lactonas macrocíclicas, particularmente avermectinas tales como ivermectina y eprinomectina, y milbemicinas, tales como moxidectina, milbemectina y oxima de milbemicina. Las formulaciones son estables durante el almacenamiento y se proporcionan en un único sistema de disolventes que es miscible en agua. Por tanto, las formulaciones según la presente invención pueden clasificarse como disoluciones micelares, a diferencia de emulsiones o emulsiones

bifásicas. La invención también proporciona métodos para el tratamiento y la prevención de infestación y/o infección parasítica de animales.

**[0010]** Las formulaciones inventivas que comprenden el levamisol y las lactonas macrocíclicas son altamente eficaces para el tratamiento o la profilaxis de parásitos en o sobre mamíferos, peces y aves, y en particular, gatos, perros, caballos, pollos, cerdos, ovejas y ganado vacuno con el objetivo de librar estos huéspedes de todos los parásitos comúnmente encontrados por mamíferos, peces y aves. La invención también proporciona defensa eficaz y de larga duración contra endoparásitos, tales como helmintos, nematodos, filarias, anquilostomas, tricocéfalos y ascárides del tubo digestivo de animales y seres humanos.

**[0011]** Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéuticamente o veterinariamente aceptable adaptada para ser inyectada en un animal, formulación que comprende;

a. una cantidad eficaz de un levamisol;

b. una cantidad eficaz de al menos una lactona macrocíclica;

c. un sistema farmacéuticamente aceptable de disolventes y tensioactivos en el que el sistema proporciona estabilidad durante el almacenamiento aceptable para tanto el levamisol como la lactona macrocíclica y en el que el sistema proporciona una viscosidad que es adecuada para inyección;

en la que el sistema comprende al menos un tensioactivo, en la que el tensioactivo es CREMOPHOR EL, y un disolvente orgánico miscible en agua que es dimetilacetamida (DMA).

**[0012]** En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica o veterinariamente aceptable adaptada para ser inyectada en un animal, formulación que comprende;

a. una cantidad eficaz de un levamisol;

b. una cantidad eficaz de al menos una lactona macrocíclica;

c. un sistema farmacéuticamente aceptable de disolventes y tensioactivos en el que el sistema proporciona estabilidad durante el almacenamiento aceptable para tanto el levamisol como la lactona macrocíclica y en el que el sistema proporciona una viscosidad que es adecuada para inyección;

en la que el sistema comprende al menos un tensioactivo, en la que el tensioactivo es CREMOPHOR EL, y un disolvente orgánico miscible en agua que es dimetilacetamida (DMA), en la que la lactona macrocíclica es eprinomectina y su concentración es de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 0,9 % (peso/volumen); el levamisol es fosfato de levamisol y su concentración es de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 25 % (peso/volumen); el tensioactivo es POLYSORBATE 80, CREMOPHOR EL, o combinaciones de los mismos, y su concentración es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 % (peso/volumen); el antioxidante es BHT, el disolvente es DMA y su concentración es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (peso/volumen); y el conservante es metilparabeno.

**[0013]** En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una formulación según el primer y segundo aspectos o uso en prevenir o tratar infestaciones por parásitos internos en animales.

**[0014]** En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para producir la formulación según la reivindicación 1 o 2 que comprende las etapas de:

a. añadir agua para inyección a un recipiente,

b. disolver el levamisol en el agua,

c. disolver en un recipiente separado eprinomectina y BHT en DMA,

d. añadir el tensioactivo a la mezcla de DMA/eprinomectina,

e. transferir la mezcla de eprinomectina/DMA a la fase acuosa a granel con mezcla, y

f. opcionalmente, enrasar el lote con WFI añadida y mezcla.

5 **[0015]** Es un objetivo de la invención no englobar dentro de la invención cualquier producto previamente conocido, proceso de preparación del producto, o método de uso del producto, de forma que los solicitantes se reserven el derecho a la presente invención y por este documento desvelan un descargo de responsabilidad de cualquier producto, proceso o método previamente conocido.

10 **[0016]** Se observa que en la presente divulgación, y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendió", "que comprende" y similares pueden tener el significado atribuido a él en la ley de patentes de EE.UU.; por ejemplo, pueden significar "incluyen", "incluido", "que incluye" y similares; y  
15 que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado atribuido a ellos en la ley de patentes de EE.UU.; por ejemplo, permiten elementos no citados explícitamente, pero excluyen elementos que se encuentran en el estado de la técnica o que afectan una característica básica o novedosa de la invención.

**[0017]** Estas y otras realizaciones se desvelan o son obvias de, y están englobadas por, la siguiente Descripción detallada.

## 20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

**[0018]** La siguiente Descripción detallada, dada a modo de ejemplo, y no prevista para limitar la invención a realizaciones específicas descritas, puede entenderse conjuntamente con las figuras adjuntas, incorporadas en el  
25 presente documento por referencia, en las que:

La FIG. 1 es un diagrama de flujo que expone brevemente la preparación de formulaciones según la presente invención

30 La FIG. 2 representa la concentración plasmática de levamisol en momentos de tiempo después de la administración de formulaciones según la presente invención

La FIG. 3 representa la concentración plasmática de eprinomectina en momentos de tiempo después de la administración de formulaciones según la presente invención

## 35 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

**[0019]** La presente invención proporciona novedosas formulaciones inyectables de levamisol / lactona macrocíclica con actividad parasitocida, para el tratamiento o prevención de infestaciones y/o infección parasítica en  
40 un animal.

**[0020]** Un aspecto importante de las formulaciones que contienen eprinomectina como el componente de lactona macrocíclica es que dichas formulaciones pueden tener tiempos de retención acortados antes de que sea apropiado obtener leche de mamíferos lactantes. Esto es debido a que de las lactonas macrocíclicas, la  
45 eprinomectina tiene relativamente la menor relación de reparto de leche con respecto a plasma (-0,2). Para un punto de referencia y definición, una relación de reparto de leche con respecto a plasma de 1 indicaría que el activo tiende a distribuirse uniformemente entre leche y plasma.

**[0021]** Las formulaciones descritas en el presente documento son particularmente eficaces para controlar  
50 endoparásitos. Los endoparásitos incluyen, pero no se limitan a, nematodos (tales como ascárides, anquilostomas, tricocéfalos y gusanos del corazón) y cestodos (lombrices) y trematodos (duelas). Por tanto, las formulaciones inventivas tienen utilidad sustancial en prevenir el daño a cultivos, plantas, material de propagación de la planta y propiedad que contiene madera, y en controlar y prevenir la infestación y/o infección de animales por parásitos.

55 **[0022]** También se contemplan dentro del alcance de la invención sales de ácido o de base de los compuestos en las composiciones de la invención, si procede.

**[0023]** El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como hidrácidos tales como ácido bromhídrico y ácido

clorhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. En una realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alifáticos de cadena lineal o ramificados, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aromáticos. Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxiácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos saturados o insaturados, alifáticos o aromáticos, farmacéuticamente aceptables que tienen 4 a 24 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glucoheptónico y ácido lactobiónico.

**[0024]** El término “base” contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o metales alcalinotérreos. Las sales formadas con tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, que incluyen, pero no se limitan a, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales formadas con bases orgánicas incluyen las sales de hidrocarburos comunes y de amina heterocíclicas, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), sales de alquil- y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas tales como las sales de morfina y piperidina.

**[0025]** Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los que una cierta cantidad estequiométrica de agua o un disolvente está asociado a la molécula en la forma cristalina. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los agentes activos.

#### Definiciones:

**[0026]** Los términos usados en el presente documento tendrán sus significados habituales en la materia, a menos que se especifique. Como se usa en el presente documento, el término “antihelmíntico”, y variaciones del mismo, engloba uno o más compuestos activos nematocidas, trematocidas y cestocidas. El término “pesticida” y variaciones del mismo incluye cualquiera de dicho compuesto antihelmíntico, cualquier endectoparasitocida, y/o cualquier ectoparasitocida. Si el contexto lo permite, el término “ectoparasitocida” incluye compuestos eficaces contra uno cualquiera o más ectoparásitos que incluyen garrapatas, piojos, pulgas, ácaros y similares. Además, como se usa en el presente documento, los “endectoparasitocidas” y variantes de los mismos incluyen compuestos y/o formulaciones que son activos contra parásitos internos (endo) y externos (ecto).

**[0027]** Como se usa en el presente documento, el término “solubilidad” se refiere a la capacidad de un compuesto para disolverse en una fase específica; y “lipófilo” significa una mayor tendencia a una fase orgánica, de aceite o similares a diferencia de otra fase (por ejemplo, la fase acuosa).

**[0028]** Como se cita en el presente documento, el término “inyectable” en el contexto de fluidos o líquidos cubre viscosidades que oscilan de un líquido de libre fluencia a una consistencia de gel fino que es capaz de ser expulsada por jeringa y adecuada para administrarse a un animal mediante inyección. Como se usa en el presente documento, una viscosidad adecuada o apropiada para inyección puede estar entre 1-50 cP o de 1-10 cP. Las vías de inyección pueden ser parenteral, por ejemplo, intramuscular (IM), intraperitoneal (IP) o subcutánea (SC).

**[0029]** Como se cita en el presente documento, el término “estabilidad durante el almacenamiento aceptable” significa estable durante más de 3 meses a temperatura ambiente.

#### Formulaciones de la invención:

**[0030]** Las formulaciones de la invención comprenden al menos levamisol y al menos un compuesto activo de lactona macrocíclica, y se proporcionan como disoluciones micelares de activos, que son miscibles en agua para inyección, y son particularmente eficaces en controlar / combatir parásitos, particularmente endoparásitos. En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención son útiles en aplicaciones veterinarias, que incluyen controlar parásitos en o sobre un animal.

**[0031]** En una realización, el al menos un agente activo de lactona macrocíclica en las formulaciones de la invención puede ser al menos un compuesto de avermectina o milbemicina. En diversas realizaciones, el al menos

un compuesto de lactona macrocíclica puede ser abamectina, avermectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina, moxidectina o nemadectina.

5 **[0032]** En otra realización, el al menos un agente de activo de lactona macrocíclica puede ser una cualquiera de las avermectinas o monosacáridos de avermectina modificados en la posición 4' o 4" descritos en los documentos US 7.704.961, US 7.521.429, US 2006-0105970 A1, US 7.678.740, US 7.632.820, US 7.678.773, US 7.605.134 y US 6.933.260 (cada una a Meril). Se apreciará por un experto que cualquiera de las avermectinas anteriormente citadas que presentan una relación de reparto de leche con respecto a plasma relativamente baja (por ejemplo  
10 inferior a aproximadamente 1, inferior a aproximadamente 0,5, e incluso más favorablemente inferior a aproximadamente 0,2) será un componente particularmente deseable de las formulaciones según la presente invención.

**[0033]** En una realización, el levamisol es fosfato de levamisol y está presente en una cantidad suficiente para  
15 administrar una dosis de al menos 4 mg/kg de peso corporal del animal. En otra realización, la lactona macrocíclica es tanto ivermectina como eprinomectina y está presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de al menos 150 µg/kg de peso corporal del animal.

**[0034]** En una realización particular, la presente invención es una formulación inyectable estable que  
20 comprende eprinomectina y levamisol y es adecuada para su uso en ganado vacuno. En una realización, la formulación es una combinación inyectable antihelmíntica que contiene aproximadamente 7 g/l de eprinomectina y aproximadamente 223 g/l de fosfato de levamisol.

**[0035]** En una realización, la formulación no requiere más de un periodo de retención de 35 días para tanto  
25 leche como carne.

**[0036]** En una realización, la formulación se administra a una tasa de dosis de 1 ml por 35 kg (200 µg de eprinomectina y 6,4 mg de fosfato de levamisol por kg, equivalente a 5 mg de HCl de levamisol por kg). En otra  
30 realización, la formulación es eficaz contra una amplia gama de parásitos internos que incluyen *Ostertagia spp.*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia spp.*, piojos chupadores, y ciertas cepas resistentes a ciertas lactonas macrocíclicas y/o benzamidazoles.

**[0037]** En una realización, las formulaciones tienen una estabilidad en almacén y condición de  
almacenamiento de al menos 2 años a 2-6 °C. En otra realización, las formulaciones se preparan como tamaños de  
35 envase de 100 a 1000 ml. En una realización particular, los tamaños de envase son envases flexibles de 500 ml, o Flexipacks.

**[0038]** En otra realización preferida, las formulaciones de la invención comprenderán una amida  
farmacéuticamente aceptable que incluye, pero no se limita a, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, N-  
40 metilpirrolidona y similares.

**[0039]** Los tensioactivos son muy conocidos en la técnica y pueden incluir tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos aniónicos. Los tensioactivos aniónicos incluyen, pero no se limitan a, estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de  
45 trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);

**[0040]** Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, cualquier sal de amonio cuaternario soluble  
50 en agua conocida tal como bromuro de cetiltrimetilamonio y similares; y sales de amina conocidas tales como clorhidrato de octadecilamina y similares.

**[0041]** Los tensioactivos no iónicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitano, por ejemplo, Polysorbate 80, o alquil éteres polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados  
55 polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno. Otros tensioactivos que son adecuados para las formulaciones de la presente invención incluyen tensioactivos anfóteros, tales como compuestos de laurilo sustituidos de betaína. El tensioactivo de las formulaciones inventivas también puede ser una mezcla de al menos dos tensioactivos diferentes.

[0042] En otra realización, el levamisol es fosfato de levamisol y la lactona macrocíclica es tanto eprinomectina como ivermectina. Así, en una realización, la formulación de la presente invención puede comprender:

5 (a) Fosfato de levamisol;

(b) Eprinomectina, ivermectina, abamectina, doramectina o moxidectina;

(c) DMA

10

(d) CREMOPHOR EL; y

(e) WFI

15 [0043] Las formulaciones inventivas pueden contener otros componentes inertes tales como antioxidantes, conservantes o estabilizadores del pH. Estos compuestos son muy conocidos en la técnica de formulación. El antioxidante, tal como un alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), monotioglicerol y similares, puede añadirse a la presente formulación. En ciertas realizaciones, los  
20 antioxidantes se añaden generalmente a la formulación en cantidades de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2,0 %, basado en el peso total de formulación, siendo especialmente preferido de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 1,0 %.

[0044] En algunas realizaciones, conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno),  
25 se usan adecuadamente en la formulación en cantidades que oscilan de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2,0 %, siendo especialmente preferidos de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 1,0 %. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato  
30 fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y similares. Intervalos preferidos para estos compuestos incluyen de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 %.

[0045] También se contemplan compuestos que estabilizan el pH de la formulación y pueden usarse en ciertas realizaciones de las formulaciones inventivas. De nuevo, tales compuestos son muy conocidos para un  
35 profesional en la materia, además de cómo usar estos compuestos. Los sistemas de tamponamiento incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/maleato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicimato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato sódico.

40 Parásitos controlados:

[0046] Las formulaciones inyectables de levamisol / lactona macrocíclica son particularmente eficaces para controlar eficazmente endoparásitos, tales como duelas, anquilostomas y helmintos tales como cestodos, nematodos y trematodos. Los endoparásitos incluyen adicionalmente helmintos tales como *Anaplocephala*,

45

[0047] *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y *Trichostrongylus*. U otros de la clases de los helmintos, tales como de la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*, *Ancylostoma spp.*, *Ascaris lubricoides*,  
50 *Ascaris spp.*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum spp.*, *Chabertia spp.*, *Clonorchis spp.*, *Cooperia spp.*, *Dicrocoelium spp.*, *Dictyocaulus filaria*, *Diphylobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola spp.*, *Haemonchus spp.*, *Heterakis spp.*, *Hymenolepis nana*, *Hyostrogylus spp.*, *Loa Loa*, *Nematodirus spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Opisthorchis spp.*, *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia spp.*, *Paragonimus spp.*, *Schistosomen spp.*, *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*,  
55 *Strongyloides spp.*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus spp.*, *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.

[0048] En una realización para su uso en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más de los insectos o arácnidos que incluyen aquellos de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*,

*Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* y *Felicola*.

**[0049]** En otra realización para su uso en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscarda y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, pulgas de gato y perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyoma* sp. y similares) y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignognathus* sp., y similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp. y similares) y moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp. y similares). En otra realización más para su uso en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata. Ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a, el género de garrapatas *Boophilus*, especialmente aquellas de las especies *microplus* (garrapata del ganado vacuno), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (botella verde); miasis de la oveja tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocidas como moscarda en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Moscas apropiadas, concretamente aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos tal como *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son muy conocidos en la técnica por ser perjudiciales para animales y seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas migrantes de dípteros.

Quando se añade un agente antihelmíntico a la composición de la invención, la composición también puede ser para su uso para tratar contra endoparásitos tales como aquellos helmintos seleccionados del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Aneator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y *Trichostrongylus*.

En otra realización de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son adecuados para controlar plagas tales como insectos seleccionados del grupo que consiste en *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

**[0050]** Los nematodos fitoparásitos incluyen, por ejemplo *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Heliocotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

**[0051]** Además, con o sin los otros agentes pesticidas añadidos a la composición, la invención también puede ser para su uso para tratar otras plagas que incluyen, pero no se limitan a, plagas:

- (1) del orden de los isópodos, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber*;
- (2) del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*;
- (3) del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus carpophagus* y *Scutigera* spp.;
- (4) del orden de los sínfilos, por ejemplo, *Scutigera* spp.;
- (5) del orden de los tisanuros, por ejemplo, *Lepisma saccharina*;
- (6) del orden de los colémbolos, por ejemplo, *Onychiurus armatus*;
- (7) del orden de los blatarios, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;
- (8) del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;
- (9) del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus* spp.;

(10) del orden de los anopluros (ftirápteros), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) de la clase de los arácnidos, por ejemplo, *Acarus* siro, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*;

(12) de la clase de los bivalvos, por ejemplo, *Dreissena* spp.;

(13) del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

(14) del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;

(15) de la clase de los gastrópodos, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

(16) de la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrogylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosoma* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;

(17) del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden de los homópteros, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonosceana* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneiocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus*

*coffearum*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfeella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia* spp., *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protapulvinaria pyrifera*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articulatus*, *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalapha* spp., *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;

(19) del orden de los isópteros, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Acrionia major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysis ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephesia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta* spp., *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separate*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatilis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

(21) del orden de los ortópteros, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*;

(22) del orden de los tisanópteros, por ejemplo, *Baliothrips bififormis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(23) de la clase de los protozoos, por ejemplo, *Eimeria* spp.

## 35 EJEMPLOS

[0052] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones de la invención y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes del alcance de la invención.

[0053] El Ejemplo 1 es particularmente, aunque no exclusivamente, representativo de formulaciones inyectables de eprinomectina / levamisol según la presente invención. El Ejemplo 2 proporciona evidencia de que las formulaciones que contienen ivermectina según la presente invención son estables y seguras en animales. Finalmente, el Ejemplo 3 proporciona una amplia evidencia, aunque no única, de la cantidad significativa de tiempo y esfuerzo que se invirtió en el desarrollo de las formulaciones inventivas.

### Ejemplo 1 - Desarrollo de formulaciones inyectables estables de levamisol / eprinomectina

[0054] El levamisol es soluble en agua y la eprinomectina es casi agua insoluble. La eprinomectina es soluble, por ejemplo, en metanol, etanol, acetato de etilo y diacetato de metilo (DMA). Los solicitantes son conscientes de que no existe formulación inyectable de combinación que comprenda eprinomectina y levamisol. El trabajo de desarrollo completamente desvelado y descrito en el presente documento se llevó a cabo para proporcionar una formulación en la que los antihelmínticos eprinomectina y levamisol (como el fosfato) pudieran combinarse en una formulación que tiene propiedades físicas y químicas adecuadas para inyección.

[0055] Estudios de estrés han identificado al menos dos formulaciones que son estables y adecuadas en términos de irritancia.

[0056] Los constituyentes de estas formulaciones se proporcionan en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Formulación de inyección de eprinomectina-levamisol

| Ingrediente              | Formulación 1                       | Formulación 2                       | Función      |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
|                          | % en peso/volumen de la composición | % en peso/volumen de la composición |              |
| Eprinomectina            | 0,70*                               | 0,70*                               | Activo       |
| Fosfato de levamisol     | 22,3*                               | 22,3*                               | Activo       |
| BHT                      | 0,1                                 | 0,1                                 | Antioxidante |
| Dimetilacetamida         | 5,0                                 | 5,0                                 | Disolvente   |
| Metilparabeno            | 0,15                                | 0,15                                | Conservante  |
| Polysorbate 80           | 5,0                                 | -                                   | Tensioactivo |
| Cremophor EL             | -                                   | 5,0                                 | Tensioactivo |
| Agua para inyección      | c.s.p. hasta el 100 %               |                                     | Vehículo     |
| *Corregido para potencia |                                     |                                     |              |

**[0057]** La estabilidad de ambas formulaciones se ha demostrado en condiciones de almacenamiento en 5 tiempo real.

**Tabla 2:** Estabilidad de la formulación 1 para inyección de eprinomectina-levamisol

| Lote N°                                                                                          |                                | 2-8 °C  | 25 °C / 60 % de HR |       |       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|--------------------|-------|-------|--|
|                                                                                                  |                                | Control | 1 mes              | 2 mes | 3 mes |  |
| Formulación 1.                                                                                   | Descripción                    | VLYS    | VLYS               | VLYS  | VLYS  |  |
|                                                                                                  | Ensayo de eprinomectina        | 100,9   | 99,6               | 98,0  | 98,6  |  |
|                                                                                                  | Ensayo de fosfato de levamisol | 98,0    | 97,9               | 98,3  | 99,2  |  |
| VLYS: Disolución amarilla muy clara<br>LYS: Disolución amarilla clara<br>YS: Disolución amarilla |                                |         |                    |       |       |  |

10

**Tabla 3:** Estabilidad de la formulación 2 para inyección de eprinomectina-levamisol

| Lote N°                                                                                          |                                | 2-8 °C  | 25 °C / 60 % de HR |       |       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|--------------------|-------|-------|--|
|                                                                                                  |                                | Control | 1 mes              | 2 mes | 3 mes |  |
| Formulación 2.                                                                                   | Descripción                    | VLYS    | VLYS               | VLYS  | VLYS  |  |
|                                                                                                  | Ensayo de eprinomectina        | 101,1   | 100,0              | 98,0  | 99,6  |  |
|                                                                                                  | Ensayo de fosfato de levamisol | 98,9    | 99,3               | 98,8  | 100,3 |  |
| VLYS: Disolución amarilla muy clara<br>LYS: Disolución amarilla clara<br>YS: Disolución amarilla |                                |         |                    |       |       |  |

**Tabla 4:** Administración de tratamientos

- 15 **[0058]** Ambas formulaciones también se probaron en estudios de ganado vacuno para determinar las características de absorción y la aceptabilidad del sitio de inyección. Se seleccionaron veintiuna reses hembra de 15 meses de edad Hereford Cross para el estudio de un grupo mayor contenido en el sitio del estudio. En el día -1 los animales del estudio se identificaron individualmente con marcas de oreja únicamente numeradas.
- 20 **[0059]** Los animales del estudio se pesaron y se clasificaron según el peso corporal. El animal con el peso corporal medio (305 kg) se seleccionó como el animal de control. Los restantes animales se asignaron a dos grupos de diez por aleatorización restrictiva basándose en el peso corporal. Los tratamientos se administraron según la Tabla 4.
- 25 **[0060]** Los animales en el grupo 1 se trataron con la formulación 1 a una tasa de dosis de 1 ml/35 kg de cuerpo

| Animal ID | Grupo 1D | Producto/ BN  | Peso (kg) | Dosis (ml) |
|-----------|----------|---------------|-----------|------------|
| 2         | 1        | Formulación 1 | 324,0     | 9,3        |
| 3         |          |               | 294,0     | 8,4        |
| 5         |          |               | 334,0     | 9,5        |
| 6         |          |               | 315,0     | 9,0        |
| 9         |          |               | 343,0     | 9,8        |
| 11        |          | BN:08         | 297,0     | 8,5        |
| 12        |          |               | 285,0     | 8,1        |
| 13        |          |               | 289,0     | 8,3        |
| 14        |          |               | 302,0     | 8,6        |
| 20        |          |               | 313,0     | 8,9        |
| 1         | 2        | Formulación 2 | 270,0     | 7,7        |
| 4         |          |               | 303,0     | 8,7        |
| 7         |          |               | 288,0     | 8,2        |
| 8         |          |               | 317,0     | 9,1        |
| 10        |          |               | 326,0     | 9,3        |
| 16        |          | BN:09         | 331,0     | 9,5        |
| 17        |          |               | 291,0     | 8,3        |
| 18        |          |               | 309,0     | 8,8        |
| 19        |          |               | 296,0     | 8,5        |
| 21        |          |               | 340,0     | 9,7        |
| 15        | 3        | Control       | 305,0     | -----      |

peso. Los animales en el grupo 2 se trataron con la formulación 2 a una tasa de dosis de 1 ml/35 kg de peso corporal. Todas las dosis calculadas se redondearon al 0,2 ml más próximo. El animal de control no recibió tratamiento.

**[0061]** Los tratamientos se administraron mediante inyección subcutánea a la mitad anterior del cuello, usando una aguja de 25 mm de 18 de calibre estéril nueva para cada inyección. El área para inyección se golpea y se limpia con algodón con 70 % de alcohol isopropílico antes de la inyección. Los sitios de inyección se inspeccionaron y se palparon 24, 48 y 96 horas después del tratamiento y en los días 10, 21 y 35. Se registraron todas las observaciones.

**[0062]** El grado de hinchazón del sitio de inyección se registró según la siguiente escala:

10 0 = sin edema

1 = edema muy ligero (apenas se nota)

2 = edema ligero (bien definido por elevación evidente)

15

3 = edema moderado (elevado aproximadamente 1 mm)

4 = (elevado más de 1 mm y que se extiende más allá del área de inyección)

20 **[0063]** La máxima longitud, anchura y altura de cualquier reacción del sitio visible o palpable se determinó usando compases calibradores, y se registraron todos los hallazgos.

**Tabla 5:** Reacciones del sitio de inyección Formulación 1

| Formulación 1 Lote N°: 08 |           |            |          |          |          |        |        |        |
|---------------------------|-----------|------------|----------|----------|----------|--------|--------|--------|
| Animal ID                 | Peso (kg) | Dosis (ml) | 24 horas | 48 horas | 96 horas | Día 10 | Día 21 | Día 35 |
| 2                         | 324,0     | 9,3        | 4        | 4        | 4        | 4      | 1      | 0      |
| 3                         | 294,0     | 8,4        | 4        | 2        | 1        | 0      | 0      | 0      |
| 5                         | 334,0     | 9,5        | 4        | 1        | 1        | 0      | 0      | 0      |
| 6                         | 315,0     | 9,0        | 4        | 4        | 4        | 4      | 3      | 1      |

|    |       |     |   |   |   |   |   |   |
|----|-------|-----|---|---|---|---|---|---|
| 9  | 343,0 | 9,8 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 297,0 | 8,5 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 12 | 285,0 | 8,1 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 13 | 289,0 | 8,3 | 4 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| 14 | 302,0 | 8,6 | 4 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 20 | 313,0 | 8,9 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |

**Tabla 6:** Reacciones del sitio de inyección Formulación 2

| Formulación 2 Lote N°: 09 |           |            |          |          |          |        |        |        |
|---------------------------|-----------|------------|----------|----------|----------|--------|--------|--------|
| Animal ID                 | Peso (kg) | Dosis (ml) | 24 horas | 48 horas | 96 horas | Día 10 | Día 21 | Día 35 |
| 1                         | 270,0     | 7,7        | 4        | 4        | 3        | 1      | 0      | 0      |
| 4                         | 303,0     | 8,7        | 4        | 4        | 1        | 0      | 0      | 0      |
| 7                         | 288,0     | 8,2        | 4        | 4        | 4        | 0      | 0      | 0      |
| 8                         | 317,0     | 9,1        | 4        | 4        | 4        | 3      | 0      | 0      |
| 10                        | 326,0     | 9,3        | 4        | 4        | 0        | 0      | 0      | 0      |
| 16                        | 331,0     | 9,5        | 4        | 1        | 0        | 0      | 0      | 0      |
| 17                        | 291,0     | 8,3        | 4        | 4        | 4        | 1      | 0      | 0      |
| 18                        | 309,0     | 8,8        | 4        | 3        | 1        | 0      | 0      | 0      |
| 19                        | 296,0     | 8,5        | 1        | 1        | 1        | 0      | 0      | 0      |
| 21                        | 340,0     | 9,7        | 4        | 4        | 1        | 1      | 0      | 0      |

**5 Perfil de plasma sanguíneo**

**[0064]** En el día -1 (3 de enero de 2010) se seleccionaron aleatoriamente cinco animales de cada uno de los dos grupos tratados para el muestreo de sangre como se ilustra en la Tabla 7:

10 **Tabla 7:** Programa de muestreo de sangre para eprinomectina-levamisol

| Plasma sanguíneo Grupo 1 | Plasma sanguíneo Grupo 2 |
|--------------------------|--------------------------|
| 3                        | 1                        |
| 11                       | 10                       |
| 12                       | 16                       |
| 14                       | 18                       |
| 20                       | 21                       |

- [0065]** Se obtuvo sangre mediante venopunción yugular de estos diez animales más el control no tratado en el día -1 antes del tratamiento. Se obtuvo sangre de estos mismos animales 1, 2, 6, 12, 24, 48 y 96 horas después del tratamiento, y luego en el día 10, día 21 y día 35 después del tratamiento. Se recogieron muestras de sangre por venopunción caudal en Vacutainer heparinizado de parte superior verde y se centrifugaron durante diez minutos a 3000 rpm. El plasma para cada animal se decantó en viales de plasma individualmente etiquetados y se congeló en el plazo de dos horas desde la recogida.
- 20 **[0066]** Al concluir la fase animal del estudio (día 35), las muestras de plasma congeladas se enviaron a un laboratorio analítico para el análisis de eprinomectina y levamisol. Se analizaron las muestras de 0, 1, 2, 6, 12, 24 y 48 horas para la concentración de levamisol. Se analizaron las muestras de 0, 48, 96 horas y 10, 20 y 35 días para la concentración de eprinomectina.
- 25 **[0067]** Los perfiles farmacocinéticos medios de eprinomectina y levamisol en plasma de ganado vacuno después del tratamiento con las dos formulaciones se presentan en las figuras más adelante. Los resultados demuestran que ambas formulaciones produjeron perfiles plasmáticos casi idénticos para tanto levamisol como eprinomectina. Las FIG. 2 y 3 resumen los datos.

Tabla 8: Excipientes usados en las formulaciones inyectables de eprinomectina / levamisol

| Componente          | CAS No.    | Formulación 1                    | Formulación 2                    | Función      |
|---------------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
|                     |            | % en peso/volumen de composición | % en peso/volumen de composición |              |
| BHT                 | 128-37-0   | 0,1                              | 0,1                              | Antioxidante |
| Dimetilacetamida    | 127-19-5   | 5,0                              | 5,0                              | Disolvente   |
| Metilparabeno       | 99-76-3    | 0,15                             | 0,15                             | Conservante  |
| Polysorbate 80      | 9005-65-6  | 5,0                              | -                                | Tensioactivo |
| Cremophor EL        | 61796-12-6 | -                                | 5,0                              | Tensioactivo |
| Agua para inyección | 7789-20-0  | c.s.p. hasta el 100 %            | c.s.p. hasta el 100 %            | Vehículo     |

## 5 Desarrollo de formulaciones

**[0068]** Se evaluaron varios disolventes que incluyen glicerolformal, 2-pirol, propilenglicol, Miglyol 840 y DMA del 2 - 20 % (véase el Ejemplo 2). Los lotes preferidos contuvieron un tensioactivo tal como Cremophor EL, Polysorbate 80 y lecitina modificada en el intervalo del 2 - 5 %. Los vehículos ensayados incluyeron agua, glicerol formal y aceite vegetal modificado. Se demostró que la combinación de 5 % de DMA y 5 % de CREMOPHOR EL o POLYSORBATE 80 era bastante útil para las formulaciones de levamisol / ivermectina según la presente invención.

**[0069]** Se evaluaron las formulaciones que comprendían eprinomectina en lugar de ivermectina usando CREMOPHOR EL y varios otros tensioactivos. Los datos de estabilidad proporcionados anteriormente indicaron que la eprinomectina rindió al menos tan bien como la ivermectina. Se prepararon una serie de lotes comparando la adición de BHT como antioxidante con lotes sin antioxidante. Los estudios de estrés mostraron una mejora significativa en la estabilidad de los activos cuando se añadió BHT a la formulación. Finalmente, se seleccionó metilparabeno para conservante ya que el producto comercializado puede proporcionarse como un envase de múltiples dosis.

### Propiedades fisicoquímicas

**[0070]** La evaluación de los lotes de formulación en desarrollo se realizó generalmente basándose en el aspecto, que incluye color, de la disolución y el contenido de ensayo de ambos principios activos. La descripción del aspecto para la formulación propuesta es aquella de una disolución de amarilla clara transparente a amarilla. Las propiedades fisicoquímicas investigadas durante el estudio de estrés monitorizaron el ensayo de los dos activos. También se monitorizaron la densidad y los valores de pH. La densidad estuvo en el intervalo 1,05 - 1,10 y el pH en el intervalo 3,0 - 5,0. La evaluación visual muestra que el producto era capaz de fluir con un aspecto similar al agua.

**[0071]** El volumen de WFI se añadió al principal recipiente de fabricación y el metilparabeno, el conservante soluble en agua, se añadió primero para mantener la resistencia microbiana. Se añadió fosfato de levamisol a continuación, ya que es soluble en agua, y a una concentración relativamente alta. En un recipiente separado se disolvieron eprinomectina y BHT en DMA y el tensioactivo se añadió a continuación. A continuación, esta combinación se añadió a la fase acuosa a granel con mezcla. La eprinomectina no es soluble en agua, de manera que ésta transportó la eprinomectina y la mantuvo en disolución. Finalmente, el lote se enrasó con WFI y se mezcló. Todas las mezclas se llevaron a cabo usando agitación mecánica simple. Solo se requirió calor para disolver el metilparabeno, y una vez se disolvieron todos los componentes solubles, el WFI se enfrió antes de producir procesamiento adicional.

### Ejemplo 2

**[0072]** El trabajo preliminar se basó en la estabilidad de formulaciones que contenían ivermectina / levamisol, aunque estudios posteriores (resumidos en el Ejemplo 1) se desplazaron a la lactona macrocíclica relacionada eprinomectina. Como se ha mencionado, la eprinomectina ofrece una ventaja significativa en términos de tiempo de retención corto debido a su relación de reparto de leche con respecto a plasma relativamente baja. La Tabla 9 resume los lotes 2-13.

Tabla 9. Resumen de formulaciones: IVM es ivermectina y LEV es fosfato de levamisol

| Lote N°          | Tamaño del lote | Formulación                                                                                                 |                                                 | Fuente y número de lote de PA |               | Fin, método de fabricación y comentarios                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |
|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|                  |                 |                                                                                                             | % en peso/volumen                               | IVM                           | LEV           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |
| 02 (REF )        | 100 ml          | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>Glicerolformal<br>Alcohol bencílico<br>Polysorbate 80<br>WFI | 0,70<br>22,3<br>20,0<br>1,0<br>5,0<br>hasta 100 | Hisun 080340                  | Guilin 020903 | <div><div></div><div>55 °C 5 días</div><div>Ensayo comparado con inicial</div><div><div>IVM</div><div>LEV</div></div><div>0278,0 %94,4 %</div><div>03101,2 %94,1 %</div><div>0496,5 %86,3 %</div><div>0699,6 %99,7 %</div><div>0798,0 %94,5 %</div><div>08125,3 %96,1 %</div></div> |  |  |
| 03               | 100 ml          | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>DMA<br>Cremophor EL<br>WFI                                   | 0,70<br>22,3<br>2,0<br>2,0<br>hasta 100         | Hisun 080340                  | Guilin 020903 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |
| 04 (REF )        | 100 ml          | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>Propilenglico<br>Alcohol bencílico<br>WFI                    | 0,70<br>22,3<br>20,0<br>1,5<br>hasta 100        | Hisun 080340                  | Guilin 020903 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |
| 06 (REF )        | 100 ml          | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>Miglyol 840<br>Phospholipon<br>Glicerolformal<br>WFI         | 0,70<br>22,3<br>20,0<br>1,8<br>2,2<br>hasta 100 | Hisun 080340                  | Guilin 090601 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |
| 07 (Rep etir 03) | 100 ml          | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>DMA<br>Cremophor EL<br>WFI                                   | 0,70<br>22,3<br>2,0<br>2,0<br>hasta 100         | Hisun 070403                  | Guilin 090601 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |
| 08 (REF )        | 100 ml          | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>WFI<br>Montanide                                             | 0,70<br>22,3<br>30,0<br>hasta 100               | Hisun 070403                  | Guilin 090601 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |
| 09               | 100 ml          | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>DMA                                                          | 0,70<br>22,3<br>2,0                             | Hisun 080340                  | Guilin 090601 | <div><div></div><div>Fin:</div><div>Repetir el lote 03 usando dos lotes diferentes de ivermectina</div></div>                                                                                                                                                                       |  |  |

| Lote N° | Tamaño del lote | Formulación                                                   |                             | Fuente y número de lote de PA |               | Fin, método de fabricación y comentarios                                                                                   |                    |        |
|---------|-----------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------|
|         |                 |                                                               | % en peso/volumen           | IVM                           | LEV           |                                                                                                                            |                    |        |
|         |                 | Cremophor EL WFI                                              | 2,0 hasta 100               |                               |               |                                                                                                                            |                    |        |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               |                                                                                                                            | 55 °C 5 días       |        |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               |                                                                                                                            | Porcentaje inicial |        |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               | IVM                                                                                                                        | LEV                |        |
| 10      | 100 ml          | Ivermectina PO <sub>4</sub> de levamisol DMA Cremophor EL WFI | 0,70 22,3 2,0 2,0 hasta 100 | Hisun 070403                  | Guilin 090601 | 09                                                                                                                         | 83,6 %             | 97,9 % |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               | 10                                                                                                                         | 58,4 %             | 97,6 % |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               | Resultado: Cristalización observada.                                                                                       |                    |        |
| 11      | 100 ml          | Ivermectina PO <sub>4</sub> de levamisol DMA Cremophor EL WFI | 0,70 22,3 5,0 5,0 hasta 100 | Hisun 080340                  | Guilin 090601 | Fin: Repetir el lote 03, pero aumentar los niveles de tensioactivo y disolvente. Usar dos lotes diferentes de ivermectina. |                    |        |
| 12      | 100 ml          | Ivermectina PO <sub>4</sub> de levamisol DMA Cremophor EL WFI | 0,70 22,3 5,0 5,0 hasta 100 | Hisun 070403                  | Guilin 090601 |                                                                                                                            |                    |        |
| 13      | 300 ml          | Ivermectina PO <sub>4</sub> de levamisol DMA Cremophor EL WFI | 0,70 22,3 5,0 5,0 hasta 100 | Hisun 070403                  | Guilin 090601 | Fin: Repetir el lote 12 con prueba de estrés a 40 °C y 55 °C.                                                              |                    |        |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               |                                                                                                                            | 5 días             |        |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               |                                                                                                                            | Porcentaje inicial |        |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               | IVM                                                                                                                        | LEV                |        |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               | 40 °C                                                                                                                      | 98,3 %             | 99,6 % |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               | 55 °C                                                                                                                      | 85,2 %             | 97,3 % |
|         |                 |                                                               |                             |                               |               | Resultado: Estabilidad mejorada.                                                                                           |                    |        |

### **Ejemplo 3 (Referencia) - Formulaciones alternativas:**

**[0073]** El siguiente ejemplo ilustra el significativo tiempo y esfuerzo que se invirtió en desarrollar las formulaciones inyectables estables según la presente invención. Un experto apreciará inmediatamente la rigurosa experimentación que se requirió, y es muy frecuentemente requerida con el fin de llegar a la mezcla apropiada de activos y excipientes para producir una formulación eficaz farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones inyectables tienden a ser particularmente exigentes para el desarrollo, ya que factores tales como excesiva viscosidad e irritación del sitio de inyección pueden excluir el uso de excipientes de otro modo eficaces (por ejemplo, excipientes que proporcionan buena estabilidad para la combinación de componentes farmacéuticos activos).

**[0074]** Los esfuerzos de desarrollo de pre-formulaciones comenzaron usando la sal de clorhidrato de levamisol. Datos de solubilidad preliminares contraindicaron fuertemente del uso de NMP y glicerina como único sistema de disolventes para solubilizar levamisol y el uso de aceite vegetal para solubilizar la ivermectina. Se

ensayaron un gran número de tensioactivos y estabilizadores que incluyen CAPMUL MCM, TWEEN 80, SPAN 20, CREMOPHOR RH 40, PVP K-30 y CMC DE SODIO. También se ensayaron varios tampones, que incluyen sales de fosfato y acetato, antes de seleccionar finalmente citrato basándose en la conveniencia / estabilidad de las formulaciones resultantes.

5

**[0075]** Indicaciones tempranas fueron que las formulaciones acuosas basadas en CAPMUL MCM (mono y diglicéridos de cadena media) podrían proporcionar una base clínicamente aceptable para la inyección. Los lotes INJ0003-01 a INJ0003-11 se formularon, por tanto, con levamisol usando tanto las sales de clorhidrato como de fosfato de las mismas (las composiciones de formulación se resumen en la Tabla 10). CAPMUL MCM y TWEEN 80 con un tampón citrato fue la base de esta formulación acuosa. Aunque se consideró estable al almacenamiento planeado de 2 - 8 °C, se produjeron reacciones del sitio inaceptables durante la investigación clínica.

10

**Tabla 10:** Resumen de formulaciones - lotes INJ003-01 a INJ003-11

| Lote<br>N°          | Tamaño<br>del lote           | Formulación      |                              | Fin, método de fabricación y comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|--|--|------------------------------|--|--|-------------|------------------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|------|------|------|--|-------|--|--|------------------------------|--|--|-------------|------------------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|--|-------|--|--|------------------------------|--|--|-------------|------------------|-------|------|------|-------|------|------|
|                     |                              |                  | %<br>peso/volumen            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| INJ003<br>-01       | 400 ml                       | Ivermectina      | 0,48                         | <u>Fin:</u> Ensayo de cribado preliminar para determinar una base adecuada para ivermectina y HCl de levamisol<br><br><table><tr><td></td><td colspan="2">25 °C</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td></td><td>Ivermectina</td><td>HCl de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>99 %</td><td>98 %</td></tr><tr><td>2 M</td><td>98 %</td><td>99 %</td></tr><tr><td>4 M</td><td>97 %</td><td>97 %</td></tr><tr><td>6 M</td><td>95 %</td><td>98 %</td></tr><tr><td>9 M</td><td>93 %</td><td>97 %</td></tr><tr><td>12 M</td><td>92 %</td><td>97 %</td></tr></table><br><table><tr><td></td><td colspan="2">40 °C</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td></td><td>Ivermectina</td><td>HCl de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>95 %</td><td>95 %</td></tr><tr><td>2 M</td><td>91 %</td><td>96 %</td></tr><tr><td>4 M</td><td>86 %</td><td>92 %</td></tr><tr><td>6 M</td><td>78 %</td><td>90 %</td></tr></table><br><table><tr><td></td><td colspan="2">55 °C</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td></td><td>Ivermectina</td><td>HCl de levamisol</td></tr><tr><td>2 sem</td><td>84 %</td><td>95 %</td></tr><tr><td>4 sem</td><td>70 %</td><td>93 %</td></tr></table> |                  | 25 °C |  |  | Ensayo comparado con inicial |  |  | Ivermectina | HCl de levamisol | 1 M | 99 % | 98 % | 2 M | 98 % | 99 % | 4 M | 97 % | 97 % | 6 M | 95 % | 98 % | 9 M | 93 % | 97 % | 12 M | 92 % | 97 % |  | 40 °C |  |  | Ensayo comparado con inicial |  |  | Ivermectina | HCl de levamisol | 1 M | 95 % | 95 % | 2 M | 91 % | 96 % | 4 M | 86 % | 92 % | 6 M | 78 % | 90 % |  | 55 °C |  |  | Ensayo comparado con inicial |  |  | Ivermectina | HCl de levamisol | 2 sem | 84 % | 95 % | 4 sem | 70 % | 93 % |
|                     |                              |                  | 25 °C                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              |                  | Ensayo comparado con inicial |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              |                  | Ivermectina                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | HCl de levamisol |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 1 M              | 99 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 98 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 2 M              | 98 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 99 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 4 M              | 97 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 97 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 6 M              | 95 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 98 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 9 M              | 93 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 97 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 12 M             | 92 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 97 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     | 40 °C                        |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     | Ensayo comparado con inicial |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     | Ivermectina                  | HCl de levamisol |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| 1 M                 | 95 %                         | 95 %             |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| 2 M                 | 91 %                         | 96 %             |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| 4 M                 | 86 %                         | 92 %             |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| 6 M                 | 78 %                         | 90 %             |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     | 55 °C                        |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     | Ensayo comparado con inicial |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     | Ivermectina                  | HCl de levamisol |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| 2 sem               | 84 %                         | 95 %             |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| 4 sem               | 70 %                         | 93 %             |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| HCl de levamisol    | 20,0                         |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| Capmul MCM          | 25,0                         |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| Tween 80            | 15,0                         |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| Citrato de trisodio | 1,5                          |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| HCl conc.           | 0,25 ml                      |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| WFI                 | hasta 100                    |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| INJ003<br>-02       | 400 ml                       | Ivermectina      | 0,48                         | <u>Fin:</u> Ensayo de cribado preliminar para determinar una base adecuada para ivermectina y HCl de levamisol<br><br><table><tr><td></td><td colspan="2">25 °C</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td></td><td>Ivermectina</td><td>HCl de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>97 %</td><td>97 %</td></tr><tr><td>2 M</td><td>95 %</td><td>96 %</td></tr><tr><td>4 M</td><td>93 %</td><td>97 %</td></tr><tr><td>6 M</td><td>91 %</td><td>95 %</td></tr><tr><td>9 M</td><td>90 %</td><td>96 %</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  | 25 °C |  |  | Ensayo comparado con inicial |  |  | Ivermectina | HCl de levamisol | 1 M | 97 % | 97 % | 2 M | 95 % | 96 % | 4 M | 93 % | 97 % | 6 M | 91 % | 95 % | 9 M | 90 % | 96 % |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              |                  | 25 °C                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              |                  | Ensayo comparado con inicial |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              |                  | Ivermectina                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | HCl de levamisol |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 1 M              | 97 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 97 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 2 M              | 95 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 96 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 4 M              | 93 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 97 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 6 M              | 91 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 95 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | 9 M              | 90 %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 96 %             |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
|                     |                              | HCl de levamisol | 20,0                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| Capmul MCM          | 10,0                         |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| Tween 80            | 10,0                         |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| Citrato de trisodio | 2,0                          |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| HCl conc.           | 0,25 ml                      |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |
| WFI                 | hasta 100                    |                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |      |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |     |      |      |     |      |      |     |      |      |     |      |      |  |       |  |  |                              |  |  |             |                  |       |      |      |       |      |      |

| Lote N°   | Tamaño del lote | Formulación                                                                                                                             |                                                                             | Fin, método de fabricación y comentarios                  |                              |                  |
|-----------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|
|           |                 |                                                                                                                                         | %<br>peso/volumen                                                           |                                                           |                              |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           |                              | 12 M             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | 40 °C                        |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ensayo comparado con inicial |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ivermectina                  | HCl de levamisol |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 1 M                                                       | 90 %                         | 94 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 2 M                                                       | 83 %                         | 91 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 4 M                                                       | 79 %                         | 91 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 6 M                                                       | 75 %                         | 88 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | 55 °C                        |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ensayo comparado con inicial |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ivermectina                  | HCl de levamisol |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 2 sem                                                     | 74 %                         | 89 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 4 sem                                                     | 69 %                         | 83 %             |
| INJ003-03 | 1000 ml         | Ivermectina<br>HCl de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>Citrato de trisodio<br>HCl conc.<br>WFI                                    | 0,48<br>16,11<br>25,0<br>15,0<br>1,5<br>0,25 ml<br>hasta 100                | Fin: Enviar lote para el estudio de la reacción del sitio |                              |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | 25 °C                        |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ensayo comparado con inicial |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ivermectina                  | HCl de levamisol |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 1 M                                                       | 98 %                         | 99 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 2 M                                                       | 94 %                         | 96 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 4 M                                                       | 94 %                         | 99 %             |
| INJ003-04 | 500 ml          | Ivermectina<br>HCl de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>Citrato de trisodio<br>HCl conc.<br>WFI                                    | 0,48<br>20,0<br>25,0<br>15,0<br>1,5<br>0,25 ml<br>hasta 100                 | Fin: Misma fórmula que el lote INJ003-01                  |                              |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | 25 °C                        |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ensayo comparado con inicial |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ivermectina                  | HCl de levamisol |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 1 M                                                       | 97 %                         | 100 %            |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 2 M                                                       | 97 %                         | 99 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 4 M                                                       | 96 %                         | 98 %             |
| INJ003-05 | 500 ml          | Ivermectina<br>HCl de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>Citrato de trisodio<br>HCl conc.<br>WFI                                    | 0,48<br>20,0<br>25,0<br>15,0<br>1,5<br>0,25 ml<br>hasta 100                 | Fin: Misma fórmula que el lote INJ003-01                  |                              |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | 25 °C                        |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ensayo comparado con inicial |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ivermectina                  | HCl de levamisol |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 1 M                                                       | 89 %                         | 79 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 2 M                                                       | 92 %                         | 81 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 4 M                                                       | 87 %                         | 77 %             |
| INJ003-06 | 500 ml          | Ivermectina<br>HCl de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>Citrato de trisodio<br>Metilparabeno<br>Propilparabeno<br>HCl conc.<br>WFI | 0,48<br>20,0<br>25,0<br>15,0<br>1,5<br>0,18<br>0,20<br>0,25 ml<br>hasta 100 | Fin: Misma fórmula que el lote INJ003-01 - con parabenos  |                              |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | 25 °C                        |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ensayo comparado con inicial |                  |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             |                                                           | Ivermectina                  | HCl de levamisol |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 1 M                                                       | 99 %                         | 99 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 2 M                                                       | 100 %                        | 98 %             |
|           |                 |                                                                                                                                         |                                                                             | 4 M                                                       | 96 %                         | 99 %             |

| Lote N°   | Tamaño del lote              | Formulación                                                                                                                                                                     |                                                                                             | Fin, método de fabricación y comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|-----------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------|--|--|------------------------------|--|--|-------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--|-------|--|--|------------------------------|--|--|-------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|----|----|
|           |                              |                                                                                                                                                                                 | %<br>peso/volumen                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           |                              |                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| INJ003-07 | 1500 ml                      | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>BHT<br>Metilparabeno<br>Propilparabeno<br>Citrato de trisodio<br>Galato de propilo<br>HCl conc.<br>WFI | 0,57<br>20,0<br>25,0<br>15,0<br>0,02<br>0,18<br>0,20<br>1,5<br>0,02<br>0,25 ml<br>hasta 100 | <u>Fin:</u> Lote con PO <sub>4</sub> de levamisol y BHT<br><br>Resultados: La muestras guardadas a 55 °C se separaron en dos capas en tres semanas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| INJ003-08 | 1500 ml                      | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>Metilparabeno<br>Propilparabeno<br>Citrato de trisodio<br>Galato de propilo<br>HCl conc.<br>WFI        | 0,57<br>20,0<br>25,0<br>15,0<br>0,18<br>0,20<br>1,5<br>0,02<br>0,25 ml<br>hasta 100         | <u>Fin:</u> Lote con PO <sub>4</sub> de levamisol y nada de BHT<br><br>Resultados: La muestras guardadas a 55 °C se separaron en dos capas en tres semanas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| INJ003-09 | 1500 ml                      | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>BHT<br>Metilparabeno<br>Propilparabeno<br>Citrato de trisodio<br>Galato de propilo<br>HCl conc.<br>WFI | 0,57<br>20,0<br>25,0<br>15,0<br>0,03<br>0,18<br>0,20<br>1,5<br>0,02<br>0,25 ml<br>hasta 100 | <u>Fin:</u> Lote con PO <sub>4</sub> de levamisol y BHT con pH 4,5<br><br><table><tr><td></td><td colspan="2">2-8 °C</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td></td><td>Ivermectina</td><td>PO<sub>4</sub> de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>103</td><td>104</td></tr><tr><td>2 M</td><td>105</td><td>100</td></tr><tr><td>3 M</td><td>100</td><td>99</td></tr><tr><td>6 M</td><td>103</td><td>101</td></tr><tr><td>9 M</td><td>101</td><td>99</td></tr></table><br><table><tr><td></td><td colspan="2">25 °C</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td></td><td>Ivermectina</td><td>PO<sub>4</sub> de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>103</td><td>103</td></tr><tr><td>2 M</td><td>103</td><td>99</td></tr><tr><td>3 M</td><td>100</td><td>95</td></tr><tr><td>6 M</td><td>101</td><td>94</td></tr><tr><td>9 M</td><td>93</td><td>90</td></tr></table> |  | 2-8 °C |  |  | Ensayo comparado con inicial |  |  | Ivermectina | PO <sub>4</sub> de levamisol | 1 M | 103 | 104 | 2 M | 105 | 100 | 3 M | 100 | 99  | 6 M | 103 | 101 | 9 M | 101 | 99 |  | 25 °C |  |  | Ensayo comparado con inicial |  |  | Ivermectina | PO <sub>4</sub> de levamisol | 1 M | 103 | 103 | 2 M | 103 | 99 | 3 M | 100 | 95 | 6 M | 101 | 94 | 9 M | 93 | 90 |
|           | 2-8 °C                       |                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | Ensayo comparado con inicial |                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | Ivermectina                  | PO <sub>4</sub> de levamisol                                                                                                                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 1 M       | 103                          | 104                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 2 M       | 105                          | 100                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 3 M       | 100                          | 99                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 6 M       | 103                          | 101                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 9 M       | 101                          | 99                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | 25 °C                        |                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | Ensayo comparado con inicial |                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | Ivermectina                  | PO <sub>4</sub> de levamisol                                                                                                                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 1 M       | 103                          | 103                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 2 M       | 103                          | 99                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 3 M       | 100                          | 95                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 6 M       | 101                          | 94                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 9 M       | 93                           | 90                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| INJ003-10 | 1500 ml                      | Ivermectina<br>PO <sub>4</sub> de levamisol<br>Capmul MCM<br>Tween 80<br>BHT<br>Metilparabeno<br>Propilparabeno<br>Citrato de trisodio<br>Galato de propilo<br>HCl conc.        | 0,57<br>20,0<br>25,0<br>15,0<br>0,03<br>0,18<br>0,20<br>1,5<br>0,02<br>0,25 ml              | <u>Fin:</u> Lote con PO <sub>4</sub> de levamisol y BHT con pH 4,0<br><br><table><tr><td></td><td colspan="2">2-8 °C</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td></td><td>Ivermectina</td><td>PO<sub>4</sub> de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>103</td><td>103</td></tr><tr><td>2 M</td><td>103</td><td>99</td></tr><tr><td>3 M</td><td>96</td><td>102</td></tr><tr><td>6 M</td><td>104</td><td>102</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | 2-8 °C |  |  | Ensayo comparado con inicial |  |  | Ivermectina | PO <sub>4</sub> de levamisol | 1 M | 103 | 103 | 2 M | 103 | 99  | 3 M | 96  | 102 | 6 M | 104 | 102 |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | 2-8 °C                       |                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | Ensayo comparado con inicial |                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
|           | Ivermectina                  | PO <sub>4</sub> de levamisol                                                                                                                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 1 M       | 103                          | 103                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 2 M       | 103                          | 99                                                                                                                                                                              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 3 M       | 96                           | 102                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |
| 6 M       | 104                          | 102                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |        |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |       |  |  |                              |  |  |             |                              |     |     |     |     |     |    |     |     |    |     |     |    |     |    |    |

| Lote N°                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tamaño del lote | Formulación                  |                              | Fin, método de fabricación y comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------|-----|-------------|------------------------------|------------------------------|-----|-------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-------|----|------------------------------|--|-------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | %<br>peso/volumen            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | WFI                          | hasta 100                    | 9 M                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 100 | 98                           |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
| INJ003-11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1500 ml         | Ivermectina                  | 0,57                         | <u>Fin:</u> Lote con PO <sub>4</sub> de levamisol y BHT con pH 5,0<br><br><table><tr><td></td><td colspan="2">25 °C</td></tr><tr><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td>Ivermectina</td><td>PO<sub>4</sub> de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>103</td><td>102</td></tr><tr><td>2 M</td><td>103</td><td>99</td></tr><tr><td>3 M</td><td>99</td><td>96</td></tr><tr><td>6 M</td><td>99</td><td>94</td></tr><tr><td>9 M</td><td>92</td><td>89</td></tr></table> |     |                              |     | 25 °C       |                              | Ensayo comparado con inicial |     | Ivermectina | PO <sub>4</sub> de levamisol | 1 M | 103 | 102 | 2 M | 103 | 99  | 3 M | 99  | 96  | 6 M | 99 | 94 | 9 M   | 92 | 89                           |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 25 °C                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Ensayo comparado con inicial |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Ivermectina                  | PO <sub>4</sub> de levamisol |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | 1 M                          | 103                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              | 102 |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | 2 M                          | 103                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              | 99  |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | 3 M                          | 99                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              | 96  |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | 6 M                          | 99                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              | 94  |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | 9 M                          | 92                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              | 89  |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | PO <sub>4</sub> de levamisol | 20,0                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Capmul MCM                   | 25,0                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Tween 80                     | 15,0                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | BHT                          | 0,03                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Metilparabeno                | 0,18                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Propilparabeno               | 0,20                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Citrato de trisodio          | 1,5                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | Galato de propilo            | 0,02                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 | HCl conc.                    | 0,25 ml                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
| WFI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | hasta 100       |                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
| <table><tr><td></td><td colspan="2">2-8 °C</td></tr><tr><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td>Ivermectina</td><td>PO<sub>4</sub> de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>101</td><td>104</td></tr><tr><td>2 M</td><td>102</td><td>102</td></tr><tr><td>3 M</td><td>101</td><td>10</td></tr><tr><td>6 M</td><td>102</td><td>100</td></tr><tr><td>9 M</td><td>98</td><td>99</td></tr></table><br><table><tr><td></td><td colspan="2">25 °C</td></tr><tr><td colspan="2">Ensayo comparado con inicial</td></tr><tr><td>Ivermectina</td><td>PO<sub>4</sub> de levamisol</td></tr><tr><td>1 M</td><td>102</td><td>102</td></tr><tr><td>2 M</td><td>102</td><td>101</td></tr><tr><td>3 M</td><td>95</td><td>96</td></tr><tr><td>6 M</td><td>98</td><td>94</td></tr><tr><td>9 M</td><td>97</td><td>86</td></tr></table> |                 |                              |                              | 2-8 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     | Ensayo comparado con inicial |     | Ivermectina | PO <sub>4</sub> de levamisol | 1 M                          | 101 | 104         | 2 M                          | 102 | 102 | 3 M | 101 | 10  | 6 M | 102 | 100 | 9 M | 98  | 99 |    | 25 °C |    | Ensayo comparado con inicial |  | Ivermectina | PO <sub>4</sub> de levamisol | 1 M | 102 | 102 | 2 M | 102 | 101 | 3 M | 95 | 96 | 6 M | 98 | 94 | 9 M | 97 | 86 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              |                              | 2-8 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | Ensayo comparado con inicial |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | Ivermectina                  | PO <sub>4</sub> de levamisol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 1 M                          | 101                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 104 |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 2 M                          | 102                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 102 |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 3 M                          | 101                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10  |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 6 M                          | 102                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 100 |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 9 M                          | 98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 99  |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              |                              | 25 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | Ensayo comparado con inicial |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | Ivermectina                  | PO <sub>4</sub> de levamisol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 1 M                          | 102                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 102 |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 2 M                          | 102                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 101 |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 3 M                          | 95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 96  |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 6 M                          | 98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 94  |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                              | 9 M                          | 97                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 86  |                              |     |             |                              |                              |     |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |       |    |                              |  |             |                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |    |    |     |    |    |

Método de preparación de INJ0003/11

**[0076]**

- 5 1. Se disolvió ivermectina en CAPMUL MCM con agitación.
2. A ésta se añadió Tween 80 con agitación.
- 10 3. Se añadió BHT a la etapa 1 con agitación.
4. Se disolvieron metilparabeno y propilparabeno en 600 ml de agua con calentamiento.
5. Se añadió fosfato de levamisol a la etapa 3 con agitación a temperatura ambiente.
- 15 6. Se añadió galato de propilo a la etapa 4 con agitación.
7. Se añadieron citrato de trisodio y disolución al 50 % de HCl a la etapa 5 con agitación.
- 20 8. Se añadió la etapa 2 a la etapa 6 con agitación.
9. Ajustar el pH a aproximadamente 5,00 usando disolución al 20 % de HCl, si fuera necesario.

10. La disolución resultante se enrasó con agua.

Tabla 11: Prueba de reacción del sitio para la inyección de ivermectina / levamisol para ganado vacuno - INJ 0003/11

|                         |                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Especie:                | Bovina                                                                                                                                                              |
| Número:                 | 2 animales                                                                                                                                                          |
| Tipo:                   | mixto                                                                                                                                                               |
| Edad:                   | ~6 meses                                                                                                                                                            |
| Sexo:                   | cualquiera                                                                                                                                                          |
| Peso:                   | Superior a 125 kg                                                                                                                                                   |
| Fuente:                 | Granja comercial                                                                                                                                                    |
| Estado de salud:        | Animales normales con buena condición corporal.                                                                                                                     |
| Requisitos especiales:  | Ningún tratamiento antihelmíntico en las últimas 4 semanas                                                                                                          |
| Historia de medicación: | Tratamientos basados en la manada como parte de la práctica de cría de animales normal.                                                                             |
| Alojamiento y gestión:  | Los animales del estudio se mantuvieron como un único ganado y pastaron rotacionalmente en pastura con acceso continuo a agua durante todo el periodo experimental. |

**[0077]** *Resultados:* Se trataron dos terneros. No se indicó ninguna picadura en ningún animal tras la inyección. Se produjo una reacción de sitio en ambos animales en el plazo de 1 hora desde la inyección, durando durante los 28 días enteros del ensayo. La reacción fue un área ligeramente elevada en el punto de inyección que llegaba hasta 150 x 170 mm y 110 x 140 mm. Tales reacciones serían inaceptables en una situación de agricultura comercial.

#### **Ejemplo 4 - Formulaciones que incluyen otras lactonas macrocíclicas**

**[0078]** Se realizaron pruebas para determinar si la invención sería capaz de ser usada como vehículo para administrar una gama más ancha de principios activos de lactona macrocíclica. Las formulaciones de prueba se prepararon usando POLYSORBATE 80 como el tensioactivo de elección según la Tabla 12.

Tabla 12. Ingredientes de la formulación

| Ingrediente                    | % en peso/volumen de la composición | Función      |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Activo de lactona macrocíclica | 0,70*                               | Activo       |
| Fosfato de levamisol           | 22,3*                               | Activo       |
| BHT                            | 0,1                                 | Antioxidante |
| Dimetilacetamida               | 5,0                                 | Disolvente   |
| Metilparabeno                  | 0,15                                | Conservante  |
| Polysorbate 80                 | 5,0                                 | Tensioactivo |
| Agua para inyección            | c.s.p. hasta el 100 %               | Vehículo     |
| *Corregido por la potencia     |                                     |              |

**[0079]** Los resultados demostraron que la abamectina, moxidectina y doramectina son lactonas macrocíclicas adecuadas para formulaciones según la presente invención. Cuando se compara con la formulación de eprinomectina/levamisol, los parámetros físicos generales son muy similares.

Tabla 13a: Formulaciones de diversas lactonas macrocíclicas – levamisol

|                           | Iny. de eprinomectina/levamisol |        |        | Iny. de abamectina/levamisol (REF) |        |        |
|---------------------------|---------------------------------|--------|--------|------------------------------------|--------|--------|
| Lote N°                   | SOW 21-08                       |        |        | SOW 21-23                          |        |        |
| Condición                 | 2-8 °C                          | 25 °C  | 40 °C  | 2-8 °C                             | 25 °C  | 40 °C  |
| Periodo de almacenamiento | 5 Días                          | 5 Días | 5 Días | 5 Días                             | 5 Días | 5 Días |
| Descripción               | *                               | *      | *      | *                                  | *      | *      |
| Peso/ml                   | 1,0843                          | 1,0843 | 1,0843 | 1,0831                             | 1,0831 | 1,0831 |

|            |        |        |        |        |        |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Viscosidad | 3,5 cP | 3,5 cP | 3,5 cP | 3,3 cP | 3,3 cP | 3,3 cP |
| pH         | 4,22   | 4,21   | 4,06   | 4,17   | 4,16   | 4,05   |

Tabla 13b (REF): Formulaciones de diversas lactonas macrocíclicas – levamisol

|                                              | Iny. de moxidectina/levamisol |        |        | Iny. de doramectina/levamisol |        |        |
|----------------------------------------------|-------------------------------|--------|--------|-------------------------------|--------|--------|
|                                              | Iny.                          |        |        | Iny.                          |        |        |
| Lote N°                                      | SOW 21-24                     |        |        | SOW 21-25                     |        |        |
| Condición                                    | 2-8 °C                        | 25 °C  | 40 °C  | 2-8 °C                        | 25 °C  | 40 °C  |
| Periodo de almacenamiento                    | 5 Días                        | 5 Días | 5 Días | 5 Días                        | 5 Días | 5 Días |
| Descripción                                  | *                             | *      | *      | *                             | *      | *      |
| Peso/ml                                      | 1,0825                        | 1,0825 | 1,0825 | 1,0837                        | 1,0837 | 1,0837 |
| Viscosidad                                   | 4,2 cP                        | 4,2 cP | 4,2 cP | 3,3 cP                        | 3,3 cP | 3,3 cP |
| pH                                           | 4,15                          | 4,14   | 4,02   | 4,13                          | 4,12   | 4,01   |
| * Disolución amarilla muy clara transparente |                               |        |        |                               |        |        |

### 5 Ejemplo 5 – Otras formulaciones

**[0080]** Se prepararían formulaciones que incluyen avermectinas novedosas según la Tabla 12, y podrían incluir los compuestos y cantidades citados en la Tabla 14. Las formulaciones también podrían incluir una cualquiera de las avermectinas o monosacáridos de avermectina, modificados en la posición 4' o 4'', descritos en los documentos US 7.704.961, US 7.521.429, US 2006-0105970 A1, US 7.678.740, US 7.632.820, US 7.678.773, US 7.605.134 y US 6.933.260 (cada uno a Merial).

Tabla 14. Cantidades e identidades de novedosos compuestos de avermectina

| Avermectina                                                      | % en peso/volumen de la composición |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 4''-dialilaminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>          | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-(2-Hidroxietilaminosulfonilo-oxi)-avermectina B <sub>1</sub> | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-dipropargilaminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>     | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-bis(cianometil)aminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub> | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-Dicianometilaminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>    | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-pirrolidinosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>          | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-benzoilaminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>         | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-epi-sulfamoilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>                | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-metilaminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>           | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-etilaminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>            | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-sulfamoilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>                    | 0,5 - 0,9                           |
| 4''-alilaminosulfonilo-oxi-avermectina B <sub>1</sub>            | 0,5 - 0,9                           |
| Cualquier avermectina dimérica                                   | 0,5 - 0,9                           |
| Cualquier avermectina/milbemicina heterodimérica                 | 0,5 - 0,9                           |
| Cualquier avermectina sustituida en 4''                          | 0,5 - 0,9                           |
| Cualquier avermectina doblemente sustituida en 4'-4''            | 0,5 - 0,9                           |
| Cualquier monosacárido de avermectina                            | 0,5 - 0,9                           |

### Ejemplo 6 - Determinación de los residuos químicos y perfiles de agotamiento para eprinomectina y levamisol tras la inyección subcutánea de ganado vacuno.

**[0081]** Estos estudios se realizaron para determinar los niveles de residuos y el perfil de agotamiento de eprinomectina y levamisol en el tejido de ganado vacuno, tras la inyección subcutánea de una formulación inyectable según la presente invención, que contiene 7 g/l de eprinomectina y 223 g/l de fosfato de levamisol. Se consiguieron treinta reses cruzadas Short Horn de una granja comercial. En el día de tratamiento (día 0) se pesaron todas las reses, y a continuación, basándose en el peso, 24 animales se asignaron a grupos de tratamiento y de recogida de tejido. Los grupos de tratamiento y los tiempos de muestreo se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Grupos de tratamiento, principios activos y tasas de dosis

| Grupo de tratamiento                   | Concentración de principio activo                        | Tasa de dosis | Número de reses tratadas (tiempos de recogida de tejido) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|
| 1. Sin tratar                          | -                                                        | -             | 2 reses (2 en el día 21)                                 |
| 2. Artículo de prueba                  | 7 g/l de eprinomectina + 223 g/l de fosfato de levamisol | 1,25 ml/35 kg | 20 reses (5 en cada uno de los días 21, 28, 35 y 42)     |
| 3. Contingencia del artículo de prueba | 7 g/l de eprinomectina + 223 g/l de fosfato de levamisol | 1,25 ml/35 kg | 2 reses                                                  |

**[0082]** *Residuos.* Las reses sin tratamiento se sacaron del sitio de tratamiento antes de la aplicación del artículo de prueba. Se hizo una única inyección en el día 0 usando jeringas desechables graduadas de plástico previamente calibradas y aguas hipodérmicas de 18 G x 1". La dosis calculada se administró subcutáneamente en el cuello (20 cm por encima y a un ángulo de aproximadamente 45 grados desde el lomo). Se recogieron las siguientes muestras biológicas en los días 21, 28, 35 y 42, y se enviaron al laboratorio analítico para el análisis de residuos: sitio de inyección, músculo (*latissimus dorsi*), riñón, hígado y grasa peri-renal. Tanto las muestras primarias como de reserva se almacenaron congeladas hasta el transporte de las "muestras primarias" al laboratorio. Las muestras de "reserva" siguieron en almacenamiento congelado. No se encontraron concentraciones detectables de eprinomectina ni levamisol en ningún tejido de reses sin tratar, que indica que no hay contaminación en las fases de campo o analíticas. Se calcularon los análisis estadísticos y los periodos de retención. No se indicaron efectos adversos en ninguna de las reses tratadas durante la duración del estudio.

Tabla 16. Diseño del estudio

| Parámetro                  | Descripción                                                      |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Número                     | 24                                                               |
| Especie                    | Bovina                                                           |
| Raza                       | Cruce Short Horn (madres Hereford x Friesian, padres Short Horn) |
| Sexo                       | Hembras y machos castrados                                       |
| Edad                       | Aproximadamente 8 meses                                          |
| Intervalo de peso corporal | 200-246 kg                                                       |
| Condición                  | Excelente condición, sanos                                       |

**[0083]** Se realizó el estudio en campo según los detalles brevemente expuestos en la Tabla 16. En este estudio de tejido de GLP se sacrificaron veinte (20) reses tratadas y dos (2) reses no tratadas de control para la recogida de tejido tras la inyección subcutánea de un parasitocida en desarrollo. Se trataron dos (2) animales de "contingencia" adicionales y se gestionaron con el ganado tratado. Todos los animales se eligieron de un ganado de treinta (30) reses. Tras la llegada a la instalación de investigación, todas las reses ya se identificaron individualmente con una marca de oreja con un número único en su oreja izquierda de manera que fue innecesario quitar esa marca y/o sustituirla por otra. En el día de tratamiento (día 0), todas las reses se pesaron y se clasificaron de mayor a menor basándose en el peso vivo. Con el fin de mantener el intervalo de peso vivo tan estrecho como fuera posible, los cuatro animales más pesados y los dos más ligeros de los 30 posibles animales del estudio se sacaron del estudio. Se sacaron aleatoriamente de una caja discos marcados (20 x tratados, 2 x contingencia y 2 x sin tratar) y se asignaron a cada animal según la clasificación, en orden de sacarlos. Esto significó que las reses se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento (tratados o sin tratar). Los días del sacrificio se asignaron aleatoriamente al ganado tratado en bloques de cuatro. Los pesos vivos promedio para el grupo de tratamiento por día de recogida se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Peso vivo promedio de cada día de recogida de tejido para ganado vacuno tratado y sin tratar

| Grupo de tratamiento |     | Día de recogida |     |     |     |
|----------------------|-----|-----------------|-----|-----|-----|
|                      | 0   | 21              | 28  | 35  | 42  |
| Sin tratar           |     | 223             |     |     |     |
| Tratado              |     | 231             | 228 | 227 | 227 |
| Contingencia         | 215 |                 |     |     |     |

**[0084]** Las reses que se trataron recibieron una marca únicamente numerada blanca en su oreja derecha mientras que las reses de control sin tratar recibieron una marca únicamente numerada roja en su oreja derecha. Los animales de contingencia recibieron una marca numerada azul en su oreja derecha. Los detalles de los tratamientos se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Principio activo, tasas de dosis y números de reses en grupos de tratamiento según las pautas de ACVAM para residuos permisibles máximos en carne animal, vísceras comestibles y tejido adiposo

| Grupo de tratamiento  | Concentración de principio activo                        | Tasa de dosis | Número de res |
|-----------------------|----------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| 1. Sin tratar         | -                                                        | -             | 2             |
| 2. Artículo de prueba | 7 g/l de eprinomectina y 223 g/l de fosfato de levamisol | 1,25 ml/35 kg | 20            |
| 3. Contingencia       | 7 g/l de eprinomectina y 223 g/l de fosfato de levamisol | 1,25 ml/35 kg | 2             |

5

Tabla 19. Presenta los máximos límites de residuo para eprinomectina (mg/kg), y límite de levamisol (mg/kg) (PQL) para eprinomectina (mg/kg) y levamisol (mg/kg) en carne animal, vísceras comestibles y tejido adiposo

| Eprinomectina (mg/kg) |      | Levamisol (mg/kg) |
|-----------------------|------|-------------------|
| Grasa                 | 0,25 | 0,01              |
| Hígado                | 1,5  | 0,1               |
| Riñón                 | 0,3  | 0,01              |
| Músculo               | 0,05 | 0,01              |

10 Tabla 20. Límite de cuantificación (LOQ), límite de detección (LOD) y límite de cuantificación práctica (PQL) para eprinomectina (mg/kg) y levamisol (mg/kg) en carne animal, vísceras comestibles y tejido adiposo

| Eprinomectina (mg/kg)        |       |       |      | Levamisol (mg/kg) |       |      |
|------------------------------|-------|-------|------|-------------------|-------|------|
| LOD                          | LOQ   | PQL   |      | LOD               | LOQ   | PQL  |
| Tejido adiposo               | 0,001 | 0,005 | 0,01 | 0,001             | 0,005 | 0,01 |
| Vísceras comestibles y carne | 0,001 | 0,005 | 0,01 | 0,002             | 0,006 | 0,01 |

Tabla 21. Concentraciones de eprinomectina B1a y levamisol en tejido de **hígado**

| Marca de oreja | Intervalo | Producto                | Eprinomectina B1a (mg/kg) |                | Levamisol (mg/kg) |                |
|----------------|-----------|-------------------------|---------------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                |           |                         | (Corregido)               | (Sin corregir) | (Corregido)       | (Sin corregir) |
| 1              | 21        | UTC                     | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 2              | 21        | UTC                     | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 3              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,21                      | 0,22           | 0,011             | 0,01           |
| 4              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,15                      | 0,16           | < LOQ             | < LOQ          |
| 5              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,024                     | 0,024          | < LOQ             | < LOQ          |
| 6              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,023                     | 0,023          | < LOQ             | < LOQ          |
| 7              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,022                     | 0,023          | < LOQ             | < LOQ          |
| 8              | 28        | Eprinomectina/levamisol | 0,013, 0,013              | 0,013, 0,014   | < LOQ, < LOQ      | < LOQ, < LOQ   |
| 9              | 28        | Eprinomectina/levamisol | 0,04                      | 0,04           | < LOQ             | < LOQ          |
| 10             | 28        | Eprinomectina/levamisol | 0,048                     | 0,049          | < LOQ             | < LOQ          |
| 11             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 12             | 28        | Eprinomectina/levamisol | 0,099                     | 0,009          | < LOD             | < LOQ          |
| 13             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOQ             | < LOQ          |
| 14             | 35        | Eprinomectina/levamisol | 0,019                     | 0,019          | < LOD             | < LOD          |
| 15             | 35        | Eprinomectina/levamisol | 0,012                     | 0,013          | < LOD             | < LOD          |
| 16             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 17             | 35        | Eprinomectina/levamisol | 0,005                     | 0,005          | < LOD             | < LOD          |
| 18             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD, < LOD              | < LOD, < LOD   | < LOQ, < LOQ      | < LOQ, < LOQ   |
| 19             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOQ             | < LOQ          |
| 20             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOQ             | < LOQ          |
| 21             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOQ             | < LOQ          |
| 22             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |

Tabla 22. Concentraciones de eprinomectina B1a y levamisol en tejido de **riñón**

5

| Marca de oreja | Intervalo | Producto                | Eprinomectina B1a (mg/kg) |                | Levamisol (mg/kg) |                |
|----------------|-----------|-------------------------|---------------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                |           |                         | (Corregido)               | (Sin corregir) | (Corregido)       | (Sin corregir) |
| 1              | 21        | UTC                     | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 2              | 21        | UTC                     | < LOD, < LOD              | < LOD, < LOD   | < LOD, < LOD      | < LOD, < LOD   |
| 3              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,044                     | 0,045          | < LOD             | < LOD          |
| 4              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,02                      | 0,02           | < LOQ             | < LOD          |
| 5              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,006                     | 0,006          | < LOD             | < LOD          |
| 6              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 7              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ, < LOQ              | < LOQ, LOQ     | < LOD, < LOD      | < LOD, < LOD   |
| 8              | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 9              | 28        | Eprinomectina/levamisol | 0,005                     | 0,006          | < LOD             | < LOD          |
| 10             | 28        | Eprinomectina/levamisol | 0,006                     | 0,007          | < LOD             | < LOD          |
| 11             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 12             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 13             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 14             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 15             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 16             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 17             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD, < LOD              | < LOS, < LOD   | < LOD, < LOD      | < LOD, < LOD   |
| 18             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 19             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 20             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 21             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 22             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |

Tabla 23. Concentraciones de eprinomectina B1a y levamisol en tejido del sitio de **inyección**

| Marca de oreja | Intervalo | Producto                | Eprinomectina B1a (mg/kg) |                | Levamisol (mg/kg) |                |
|----------------|-----------|-------------------------|---------------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                |           |                         | (Corregido)               | (Sin corregir) | (Corregido)       | (Sin corregir) |
| 1              | 21        | UTC                     | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 2              | 21        | UTC                     | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 3              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,12                      | 0,12           | < LOQ             | < LOQ          |
| 4              | 21        | Eprinomectina/levamisol | 0,015                     | 0,015          | < LOD             | < LOD          |
| 5              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 6              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LCQ          | < LOD             | < LOD          |
| 7              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 8              | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD, < LOQ              | < LOD, < LOQ   | < LOD, < LOD      | < LOD, < LOD   |
| 9              | 28        | Eprinomectina/levamisol | 0,11                      | 0,11           | < LOD             | < LOD          |
| 10             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 11             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 12             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 13             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 14             | 35        | Eprinomectina/levamisol | 0,005                     | 0,006          | < LOD             | < LOD          |
| 15             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 16             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 17             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 18             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD, LOD                | < LOD, < LOD   | < LOD, < LOD      | < LOD, < LOD   |
| 19             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 20             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 21             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 22             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |

Tabla 24. Concentraciones de eprinomectina B1a y levamisol en tejido peri-renal de ganado vacuno tratado y sin tratar

| Marca de oreja | Intervalo | Producto                | Eprinomectina B1a (mg/kg) |                | Levamisol (mg/kg) |                |
|----------------|-----------|-------------------------|---------------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                |           |                         | (Corregido)               | (Sin corregir) | (Corregido)       | (Sin corregir) |
| 1              | 21        | UTC                     | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 2              | 21        | UTC                     | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 3              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOQ                     | < LOQ          | < LOD             | < LOD          |
| 4              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 5              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 6              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 7              | 21        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 8              | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD, < LOD              | < LOD, < LOD   | < LOD, < LOD      | < LOD, < LOD   |
| 9              | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 10             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 11             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 12             | 28        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 13             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 14             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 15             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 16             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 17             | 35        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 18             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD, < LOD              | < LOD, < LOD   | < LOD, < LOD      | < LOD, < LOD   |
| 19             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 20             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 21             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |
| 22             | 42        | Eprinomectina/levamisol | < LOD                     | < LOD          | < LOD             | < LOD          |

**Ejemplo 7 - Eficacia de una inyección de combinación eprinomectina y levamisol contra piojos chupadores**

**(Linognathus vituli) en ganado vacuno.**

**[0085]** Se han registrado cuatro especies de piojos en ganado vacuno en Nueva Zelanda. De estos, los piojos picadores *Bovicola bovis* y una de las tres especies de piojo chupador, *Linognathus vituli*, son comunes y producen infecciones duales con *L. vituli* y *B. bovis*. Las dos especies restantes de piojo chupador, *Haematopinus eurysternus* y *Solenopotes capillatus*, son poco comunes (Chalmers y Charleston, 1980). El periodo de evaluación 56 días después del tratamiento cubrió al menos dos ciclos de vida completos del piojo.

**[0086]** Este estudio fue un estudio de eficacia aleatorizado en animales naturalmente infectados con un grupo de control negativo. Antes de empezar el estudio, una multitud de animales adecuadamente infectados se identificaron en una propiedad de pastoreo comercial localizada en la región de Waikato de Nueva Zelanda. En el día -13 se compraron dieciséis animales de la multitud más grande y se trasladaron al sitio del estudio y se identificaron usando marcas de oreja únicamente numeradas. Se recogieron muestras de piojos picadores y chupadores de siete animales del estudio y se identificaron por el investigador del estudio. En el día 0, los dieciséis animales del estudio se contaron para piojos y se asignaron a dos grupos (n=8) basándose en recuentos de piojos chupadores individuales. Se pesaron todos los animales del estudio y se administraron los tratamientos subcutáneamente. El grupo 1 se trató con la presente formulación de eprinomectina (7 g/l) / fosfato de levamisol (223 g/l) a 1 ml/35 kg, y el grupo 2 siguió sin tratar como el grupo de control negativo para el estudio. Se realizaron recuentos de piojos individuales en cada animal del estudio en los días 7, 13 y 48. El grupo 1 se contó antes que el grupo 2, para garantizar la no transmisión de piojos entre animales sin tratar y animales en el grupo tratado. Los sitios de inyección se inspeccionaron en los días 7, 13 y 48 después del tratamiento para lesiones o anomalías.

Tabla 25. Pauta de tratamiento

| Grupo | Nº de animales | Tratamiento                          | Dosis      | Vía        |
|-------|----------------|--------------------------------------|------------|------------|
| 1     | 10             | Inyección de eprinomectina/levamisol | 1 ml/35 kg | Subcutánea |
| 2     | 10             | Endectocida inyectable Dectamax®     | 1 ml/50 kg | Subcutánea |
| 3     | 10             | Control negativo                     | NA         | NA         |

**[0087]** *Métodos estadísticos.* Se calculó la eficacia del Producto veterinario en investigación (IVP, es decir, la formulación inyectable de eprinomectina / levamisol citada anteriormente) contra tanto piojos chupadores como picadores en cada momento de tiempo como el porcentaje de reducción en el recuento medio aritmético y geométrico de piojos en el grupo tratado en comparación con el grupo de control no tratado usando la Ecuación 1 y Ecuación 2, como se recomienda en las pautas de WAAVP.

Ecuación 1. Fórmula de Abbott

$$\% \text{ de eficacia} = \left(1 - \frac{n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento}}\right) * 100$$

Ecuación 2. Fórmula de Henderson-Tilton

$$\% \text{ de eficacia} = \left(1 - \frac{n \text{ en Co antes del tratamiento} * n \text{ en T después del tratamiento}}{n \text{ en Co después del tratamiento} * n \text{ en Co antes del tratamiento}}\right) * 100$$

**[0088]** En las que % de eficacia = eficacia, n = número medio de piojos de las especies relevantes, T = grupo de tratamiento y Co = grupo de control. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando Minitab® para Windows® Release 16.1.0 (Minitab, Inc.). Si los datos se consideraron que estaban normalmente distribuidos, como se ha determinado por la prueba de Levene de varianzas iguales, se compararon las medias usando una prueba de la t de dos muestras. Los datos que no se distribuyeron normalmente se compararon usando un método no paramétrico equivalente. Los resultados se consideraron significativos a P<0,05.

**[0089]** Las Tablas 26 y 27 muestran recuentos medios aritméticos y geométricos de piojos chupadores y picadores registrados para los grupos 1 y 2 durante todo el estudio. Tanto los piojos picadores como chupadores estuvieron presentes en todos los animales antes del tratamiento y al terminar el estudio en el día 48. Ambas tablas incorporan los resultados de la evaluación estadística.

Tabla 26. Recuentos medios aritméticos y geométricos de piojos chupadores

| Media aritmética Piojos chupadores |                   |                   |                   |                   |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Grupo                              | Día 0             | Día 7             | Día 13            | Día 48            |
| 1                                  | 36,3 <sup>a</sup> | 5,1 <sup>a</sup>  | 13,6 <sup>a</sup> | 12,3 <sup>a</sup> |
| 2                                  | 26,8 <sup>a</sup> | 32,3 <sup>b</sup> | 32,1 <sup>a</sup> | 13,3 <sup>a</sup> |
| Media geométrica Piojos chupadores |                   |                   |                   |                   |
| Grupo                              | Día 0             | Día 7             | Día 13            | Día 48            |
| 1                                  | 27,6 <sup>a</sup> | 3,8 <sup>a</sup>  | 5,8 <sup>a</sup>  | 10,8 <sup>a</sup> |
| 2                                  | 24,6 <sup>a</sup> | 30,6 <sup>b</sup> | 31,0 <sup>b</sup> | 16,2 <sup>a</sup> |

<sup>ab</sup> significa dentro de la misma columna con el mismo superíndice no son significativamente diferentes a  $p < 0,05$

Tabla 27. Recuentos medios aritméticos y geométricos de piojos picadores

| Media aritmética Piojos picadores |                   |                   |                   |                   |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Grupo                             | Día 0             | Día 7             | Día 13            | Día 48            |
| 1                                 | 673 <sup>a</sup>  | 12,4 <sup>a</sup> | 21,8 <sup>a</sup> | 17,1 <sup>a</sup> |
| 2                                 | 64,9 <sup>a</sup> | 46,6 <sup>b</sup> | 43,9 <sup>b</sup> | 26,0 <sup>b</sup> |
| Media geométrica Piojos picadores |                   |                   |                   |                   |
| Grupo                             | Día 0             | Día 7             | Día 13            | Día 48            |
| 1                                 | 60,5 <sup>a</sup> | 10,5 <sup>a</sup> | 20,3 <sup>a</sup> | 15,7 <sup>a</sup> |
| 2                                 | 58,2 <sup>a</sup> | 45,9 <sup>b</sup> | 41,2 <sup>b</sup> | 25,0 <sup>b</sup> |

<sup>ab</sup> significa dentro de la misma columna con el mismo superíndice no son significativamente diferentes a  $p < 0,05$

5

[0090] La eficacia del IVP contra piojos chupadores y picadores se muestra en las Tablas 28 y 29. Cada tabla presenta los cálculos basados en la Ecuación 1 y Ecuación 2. La eficacia del IVP contra piojos chupadores alcanzó su máximo al 84 % y 88 %, basándose en los recuentos medios aritméticos en el día 7 usando la Ecuación 1 y la Ecuación 2, respectivamente. La eficacia había disminuido con respecto a los dos recuentos posteriores al 36 % y 53 % en el día 48, basándose en la Ecuación 1 y la Ecuación 2, respectivamente. La eficacia del IVP contra los piojos chupadores basándose en los recuentos medios geométricos alcanzó su máximo al 88 % y 89 % en el día 7, pero disminuyó al 33 % y 41 % en el día 48, usando las dos mismas ecuaciones.

10

Tabla 28. Eficacia contra piojos chupadores basándose en recuentos medios aritméticos y geométricos de piojos calculada usando la Ecuación 1 y la Ecuación 2.

15

| Eficacia aritmética Fórmula de Abbott Piojos chupadores           |       |        |        |
|-------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------|
| Grupo                                                             | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                 | 0,84  | 0,58   | 0,36   |
| Eficacia aritmética Fórmula de Henderson-Tilton Piojos chupadores |       |        |        |
| Grupo                                                             | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                 | 0,88  | 0,69   | 0,53   |
| Eficacia geométrica Fórmula de Abbott Piojos chupadores           |       |        |        |
| Grupo                                                             | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                 | 0,88  | 0,81   | 0,33   |
| Eficacia geométrica Fórmula de Henderson-Tilton Piojos chupadores |       |        |        |
| Grupo                                                             | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                 | 0,89  | 0,83   | 0,41   |

[0091] La eficacia basada en los recuentos medios aritméticos de piojos contra piojos picadores alcanzó su máximo a un menor nivel alcanzando el IVP una reducción máxima del 73 % y 74 % en los recuentos de piojos, usando la Ecuación 1 y la Ecuación 2, respectivamente, y disminuyó al 34 % (Ecuación 1) y 36 % (Ecuación 2) en el día 48. Cuando la eficacia se calculó usando los recuentos medios geométricos de piojos, se alcanzaron reducciones máximas del 77 % y 78 % en el día 7 y había disminuido al 37 % y 40 %, basándose en la Ecuación 1 y la Ecuación 2.

20

Tabla 29. Eficacia contra piojos picadores basándose en los recuentos medios aritméticos y geométricos de piojos calculada usando la Ecuación 1 y 2

| Eficacia aritmética Fórmula de Abbott Piojos picadores           |       |        |        |
|------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------|
| Grupo                                                            | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                | 0,73  | 0,50   | 0,34   |
| Eficacia aritmética Fórmula de Henderson-Tilton Piojos picadores |       |        |        |
| Grupo                                                            | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                | 0,74  | 0,52   | 0,36   |
| Eficacia geométrica Fórmula de Abbott Piojos picadores           |       |        |        |
| Grupo                                                            | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                | 0,77  | 0,49   | 0,37   |
| Eficacia geométrica Fórmula de Henderson-Tilton Piojos picadores |       |        |        |
| Grupo                                                            | Día 7 | Día 13 | Día 48 |
| 2                                                                | 0,78  | 0,51   | 0,40   |

- 5 [0092] Como era de esperar, el IVP fue más eficaz contra piojos chupadores que piojos picadores, dado que su vía de administración era mediante inyección subcutánea. El mayor nivel de eficacia contra piojos chupadores (89 %) se registró en el día 7 en comparación con una reducción del 78 % en los números de piojos picadores en el mismo punto de tiempo. 13 días después del tratamiento, el mayor nivel de eficacia contra piojos chupadores fue del 83 % en comparación con el 52 % contra piojos picadores.

10

#### **Ejemplo 8 - Seguridad de formulaciones de eprinomectina / levamisol**

- [0093] Treinta reses Hereford x Friesian, pesando cada una entre 105-123 kg, se trataron según los ejemplos precedentes. Los animales estuvieron sanos y no habían sido tratados con una lactona macrocíclica o levamisol en el plazo de 3 meses antes del día del estudio 0. Un grupo recibió 1x concentración de eprinomectina y fosfato de levamisol (véase la Tabla 18) administrada mediante inyección subcutánea, mientras que el otro grupo recibió 3x esta concentración. Los animales se monitorizaron para dolor e hinchazón, y los resultados indicaron que la inyección de eprinomectina / levamisol es segura para administrar la dosis recomendada, o al menos hasta 3x la dosis recomendada (por ejemplo, en el caso de una sobredosis accidental).

20

#### **Ejemplo 9. Eficacia de reducción del recuento de huevos fecales de una inyección de combinación subcutánea de eprinomectina y levamisol contra una infección natural de nematodos gastrointestinales en ganado vacuno.**

- 25 [0094] Este estudio fue un estudio aleatorizado de eficacia en campo de la reducción del recuento de huevos fecales en animales que llevan una infección natural, e incluyeron grupos de control positivos y negativos para comparación. Siete días antes del comienzo del estudio, se recogieron diez muestras fecales sin identificar individuales del prado y se realizaron recuentos de huevos fecales individuales para confirmar la infección. Cuatro días antes del comienzo del estudio se recogieron muestras fecales individuales por el recto de 60 animales que, por lo demás, cumplían los criterios de inclusión. Se realizaron recuento de huevos fecales (FEC) y un cultivo de larvas combinado. Se seleccionaron cuarenta y cinco animales con FEC positivos para el estudio y se asignaron aleatoriamente a tres grupos cada uno de 15 animales basándose en FEC. Siguieron en pastura en un ganado individual en la granja fuerte durante la duración del estudio.

- 35 [0095] En el día 0, los animales se pesaron y se recogió una muestra fecal de cada animal por el recto para FEC individuales y un cultivo de larvas combinado. El grupo 1 se trató con el IVP, el grupo 2 se trató con el producto de control (CP) y el grupo 3 siguió sin tratar como el control negativo. Los animales tratados se observaron 30 minutos y 2 horas después del tratamiento. En los días 14, 16 y 28 después del tratamiento se recogieron muestras fecales por el recto para FEC individuales y cultivos de larvas del grupo combinado. No se recogió muestra del animal nº 60 (grupo 3) en el día 14. Los sitios de inyección de los animales en el grupo 1 se examinaron en los días 40 14 y 28. Se esperaba recoger muestras adicionales en los días 42 y 56, pero el estudio se concluyó después del día 28 debido a la evidencia de resistencia de los nematodos a antihelmínticos de lactona macrocíclica. Después de la conclusión del estudio, los animales del estudio se trataron con una abamectina oral, oxfendazol y el antihelmíntico levamisol (MATRIX C HI-MIN; Merial Ancare).

45

- [0096] *Procedimiento de aleatorización.* Se determinaron FEC para 60 animales en el día -4. Catorce

animales se excluyeron para FEC negativos y se excluyó un animal con un FEC de 1050 huevos por gramo. Se seleccionaron 45 animales restantes con FEC positivos (intervalo 50-550 huevos por gramo) para el estudio. Se clasificaron en orden ascendente de FEC y se bloquearon en bloques de 3 animales. Se asignó un número aleatorio a cada animal usando la generación de números aleatoria de Microsoft Excel. Los animales se clasificaron en orden ascendente de número aleatorio dentro de cada bloque. El animal con el menor número aleatorio en cada bloque se asignó al grupo 1, el siguiente al grupo 2 y el mayor al grupo 3. Cada uno de los tres grupos comprendió 15 animales y tuvo un FEC promedio similar.

**[0097]** *Procedimiento de cegado / enmascaramiento.* Al personal del laboratorio que realizó los FEC y los coprocultivos del grupo se les avisó de en qué grupo estaba cada animal después del día 0, pero no supieron del tratamiento asignado a cada grupo. Se usaron para el estudio cuarenta y cinco reses cruzadas Friesian/Jersey, de 10 meses de edad, hembras, y que pesaban en promedio 158,6 kg (intervalo 106,5-208,5 kg) en el día 0. Todos los animales fueron positivos para FEC, que se determinó por la presencia en los animales de un huevo por gramo fecal (epg) medio de 206, siendo el intervalo 50-550 epg en el día -4. No se había administrado antihelmíntico al ganado vacuno en el plazo de 30 días antes del día del estudio 0. Los animales del estudio se transfirieron de la vaquería hogar al sitio del estudio (un bloque acristalado) aproximadamente 6 semanas antes del día 0. En el día 0 estuvieron albergando una infección por nematodos gastrointestinal existente derivada de la granja del sitio del estudio y/o la vaquería hogar. El IVP (eprinomectina 7 g/l y fosfato de levamisol 223 g/l) se administró a 1 ml/35 kg por vía subcutánea. El producto de control (CP) fue DECTOMAX® (Pfizer Animal Health), que consiste en 10 mg/ml de doramectina administrada a los animales por vía subcutánea a una dosis de 1 ml/50 kg. La retención de carne y leche fueron cada una de 35 días.

**[0098]** *Método de administración / aplicación.* Se administraron el IVP y CP 1 vez en el día 0 mediante inyección subcutánea en la parte anterior del cuello. Se sacaron dosis individuales en una jeringa graduada de 10 ml inmediatamente antes del tratamiento y se comprobaron por una segunda persona antes de la administración. Las dosis de IVP y CP se calcularon basándose en el peso corporal más pesado en el grupo relevante como se determina en el día 0. Las dosis calculadas se redondearon al incremento menor más próximo de la jeringa. El IVP se administró a 1 ml/ 35 kg. El animal más pesado en el grupo 1 pesó 208,5 kg y la dosis de IVP administrada a cada animal en el grupo 1 fue 6,0 ml. El CP se administró a 1 ml/50 kg. El animal más pesado en el grupo 2 pesó 199,0 kg y la dosis de CP administrada a cada animal en el grupo 2 fue 4,0 ml.

**[0099]** Todos los animales se devolvieron a la manada fuente al terminar el estudio. Todos los animales se trataron con MATRIX C Hi-Min (Merial Ancare) después de la conclusión del estudio y se aplicaron periodos de retención relevantes. La eficacia de IVP y CP se determinó por la reducción del recuento de huevos fecales para los grupos tratados en comparación con el grupo de control negativo en cada momento de tiempo.

**[0100]** La eficacia (% de E) de IVP y CP se calculó en cada momento de tiempo, usando la fórmula: % de E =  $[C-T]/C \times 100$ . En la que: C = FEC medio del grupo de control; T = FEC medio del grupo tratado. Entonces se calcularon los FEC medios aritméticos y geométricos. La significancia de las diferencias entre los FEC del grupo se evaluó estadísticamente. Si se consideró que los datos estaban normalmente distribuidos como se ha determinado por la prueba de Levene de varianza igual, se compararon las medias usando análisis unilateral de la varianza (ANOVA). Los datos que normalmente no se distribuyeron se compararon usando un método no paramétrico equivalente. Si las diferencias se consideraron significativas ( $p < 0,05$ ), se usaron comparaciones por parejas para evaluar diferencias entre grupos.

**[0101]** *Resultados.* No se observaron reacciones del sitio de inyección en los animales del grupo 1 en ningún momento. Los resultados de FEC y del cultivo de larvas se muestran en las Tablas 30-34. La Tabla 30 muestra FEC medio aritmético del día -4 y el peso corporal del día 0. Medias en la misma columna que comparten una letra (A) no son significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). La Tabla 31 muestra FEC medios aritméticos y geométricos en los días 0 a 42. Basándose en las medias aritméticas y geométricas, los FEC para el grupo 1 (tratado con IVP) fueron significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que tanto el grupo de control (grupo 3) en cada momento de tiempo después del tratamiento como significativamente menores que el grupo 2 (tratado con DECTOMAX) en el día 14 y 28. Basándose en las medias aritméticas y geométricas, los FEC para el grupo 2 (tratados con DECTOMAX) no fueron significativamente diferentes del grupo de control en ningún momento.

Tabla 30. Detalles de grupos.

| Grupo | n  | FEC medio (intervalo) Día -4 (epg) | Peso corporal medio (intervalo) Día 0 (kg) |
|-------|----|------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1     | 15 | 20 <sup>A</sup> (50-500)           | 162 (112,5-208,5)                          |
| 2     | 15 | 207 <sup>A</sup> (50-550)          | 156 (106,5-199)                            |
| 3     | 15 | 207 <sup>A</sup> (50-550)          | 158 (128,5-201)                            |

5

Tabla 31. FEC de grupos.

| Grupo | Tratamiento | FEC medio aritmético (epg) |                    |                    |                   |
|-------|-------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|       |             | D0                         | D 14               | D 16               | D 28              |
| 1     | IVP         | 337 <sup>A</sup>           | 37 <sup>A</sup>    | 23 <sup>A</sup>    | 17 <sup>A</sup>   |
| 2     | Dectomax    | 320 <sup>A</sup>           | 150 <sup>B</sup>   | 80 <sup>AB</sup>   | 183 <sup>a</sup>  |
| 3     | Control     | 237 <sup>A</sup>           | 261 <sup>B</sup>   | 183 <sup>B</sup>   | 180 <sup>B</sup>  |
|       |             | FEC medio geométrico (epg) |                    |                    |                   |
|       |             | D 0                        | D 14               | D 16               | D 28              |
| 1     | IVP         | 219,3 <sup>A</sup>         | 4,8 <sup>B</sup>   | 4,0 <sup>A</sup>   | 2,0 <sup>B</sup>  |
| 2     | Dectomax    | 262,6 <sup>A</sup>         | 93,5 <sup>A</sup>  | 27,2 <sup>AB</sup> | 44,7 <sup>A</sup> |
| 3     | Control     | 121,8 <sup>A</sup>         | 136,9 <sup>A</sup> | 87,7 <sup>A</sup>  | 45,5 <sup>A</sup> |

Tabla 32. Porcentaje de la eficacia de reducción de FEC.

| Grupo | Tratamiento | % de eficacia (medias aritméticas) |      |      | % de eficacia (medias geométricas) |      |      |
|-------|-------------|------------------------------------|------|------|------------------------------------|------|------|
|       |             | D 14                               | D 16 | D 28 | D 14                               | D 16 | D 28 |
| 1     | IVP         | 859                                | 87,3 | 90,7 | 96,0                               | 95,4 | 95,6 |
| 2     | Dectomax    | 42,5                               | 56,4 | -1,9 | 32,0                               | 69,0 | 1,8  |

10

[0102] La eficacia del IVP y CP en cada momento de tiempo (basada en la reducción de FEC en comparación con el grupo de control no tratado) se muestra en la Tabla 32. El porcentaje de cada género de nematodos identificado en 100 larvas de coprocultivos de grupos en cada momento de tiempo se muestra en la Tabla 33.

15

Tabla 33. Resultados del cultivo de larvas (%)

| Día | Grupo     | Tratamiento | Ostertagia | Trichostrongylus | Cooperia | Número de larvas espiadas |
|-----|-----------|-------------|------------|------------------|----------|---------------------------|
| -4  | Combinado | NA          | 50         | 7                | 43       | 100                       |
| 0   | Combinado | NA          | 46         | 3                | 51       | 100                       |
| 14  | 1         | IVP         | 100*       | 0                | 0        | 1                         |
|     | 2         | Dectomax    | 0          | 4                | 96       | 100                       |
|     | 3         | NA          | 27         | 2                | 71       | 100                       |
| 16  | 1         | IVP         | 100**      | 0                | 0        | 6                         |
|     | 2         | Dectomax    | 18         | 4                | 78       | 100                       |
|     | 3         | NA          | 30         | 1                | 69       | 100                       |
| 28  | 1         | IVP         | 46***      | 0                | 54***    | 35                        |
|     | 2         | Dectomax    | 1          | 5                | 94       | 100                       |
|     | 3         | NA          | 35         | 1                | 64       | 100                       |

\*1 larva recuperada \*\* 6 larvas recuperadas \*\*\* % de 35 larvas recuperadas

[0103] El diferencial de larvas en un coprocultivo se determina normalmente a partir del porcentaje de cada género identificado en las 100 primeras larvas contadas. Se obtuvieron pequeños números de larvas de coprocultivos del grupo 1 en los días 14, 16 y 28, a pesar de FEC positivos. Esto sugiere que la viabilidad de los huevos o el desarrollo de las larvas puede haber sido suprimido en este grupo. Resultados de FEC individuales en cada momento de tiempo se muestran en la Tabla 34.

Tabla 34. Resultados de FEC individuales

| Grupo | ID  | FEC DE STRONGYLE (epg) |      |             |     |     |
|-------|-----|------------------------|------|-------------|-----|-----|
|       |     | D-4                    | D0   | D14         | D16 | D28 |
| 1     | 11  | 100                    | 100  | 150         | 50  | 0   |
|       | 15  | 150                    | 100  | 0           | 0   | 0   |
|       | 20  | 100                    | 150  | 0           | 0   | 0   |
|       | 21  | 200                    | 400  | 100         | 0   | 0   |
|       | 22  | 300                    | 250  | 0           | 0   | 0   |
|       | 35  | 400                    | 1050 | 50          | 0   | 0   |
|       | 36  | 50                     | 200  | 0           | 0   | 100 |
|       | 38  | 50                     | 100  | 0           | 0   | 0   |
|       | 42  | 500                    | 400  | 50          | 50  | 0   |
|       | 46  | 250                    | 300  | 150         | 100 | 0   |
|       | 47  | 150                    | 100  | 0           | 50  | 0   |
|       | 57  | 350                    | 1500 | 0           | 50  | 50  |
|       | 70  | 250                    | 100  | 0           | 50  | 50  |
|       | 72  | 50                     | 150  | 50          | 0   | 50  |
|       | 86  | 150                    | 150  | 0           | 0   | 0   |
| 2     | 3   | 200                    | 550  | 100         | 200 | 150 |
|       | 7   | 550                    | 600  | 200         | 100 | 450 |
|       | 18  | 100                    | 100  | 200         | 0   | 50  |
|       | 23  | 300                    | 600  | 250         | 0   | 300 |
|       | 26  | 100                    | 200  | 50          | 50  | 50  |
|       | 27  | 50                     | 100  | 200         | 0   | 0   |
|       | 29  | 200                    | 300  | 100         | 200 | 150 |
|       | 30  | 150                    | 200  | 0           | 0   | 0   |
|       | 55  | 50                     | 200  | 150         | 50  | 350 |
|       | 56  | 350                    | 600  | 200         | 50  | 550 |
|       | 64  | 50                     | 150  | 50          | 50  | 0   |
|       | 81  | 300                    | 250  | 250         | 100 | 50  |
|       | 91  | 350                    | 600  | 50          | 100 | 400 |
|       | 96  | 150                    | 200  | 400         | 200 | 0   |
|       | 97  | 200                    | 150  | 50          | 100 | 250 |
| 3     | 13  | 50                     | 50   | 50          | 0   | 0   |
|       | 16  | 250                    | 50   | 100         | 150 | 200 |
|       | 19  | 100                    | 100  | 100         | 150 | 200 |
|       | 28  | 300                    | 350  | 750         | 250 | 400 |
|       | 33  | 550                    | 1000 | 600         | 600 | 150 |
|       | 40  | 200                    | 300  | 250         | 250 | 150 |
|       | 45  | 150                    | 350  | 150         | 100 | 0   |
|       | 49  | 50                     | 0    | 100         | 50  | 100 |
|       | 51  | 200                    | 400  | 250         | 200 | 150 |
|       | 53  | 100                    | 100  | 150         | 0   | 0   |
|       | 60  | 450                    | 200  | Sin muestra | 300 | 650 |
|       | 85  | 300                    | 150  | 100         | 100 | 50  |
|       | 89  | 150                    | 50   | 400         | 200 | 100 |
|       | 94  | 50                     | 100  | 0           | 100 | 0   |
|       | 102 | 200                    | 350  | 650         | 300 | 550 |

5 [0104] Conclusiones. Basándose en los FEC medios aritméticos, la inyección de levamisol/eprinomectina fue más del 85 % eficaz y este efecto se mantuvo hasta 28 días después del tratamiento. DECTOMAX (doramectina) fue insuficientemente eficaz. Basándose en los FEC medios geométricos, la inyección de levamisol/eprinomectina fue más del 95 % eficaz y este efecto se mantuvo hasta 28 días después del tratamiento. DECTOMAX fue insuficientemente eficaz. Las eficacias se evaluaron en animales que llevan una infección mixta de *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Cooperia* spp. Hubo una fuerte evidencia de resistencia antihelmíntica, y en particular, resistencia

por *Cooperia* spp. a doramectina.

**Ejemplo 10 - Eficacia de un antihelmíntico inyectable de combinación que contiene eprinomectina y levamisol contra nematodos gastrointestinales comunes en ganado vacuno.**

**[0105]** *Diseño experimental.* Este estudio fue un estudio aleatorizado de eficacia del recuento de gusanos total y de confirmación de dosis, con un grupo de control negativo. El estudio determinó la eficacia contra una infección natural de nematodos gastrointestinales comunes en ganado vacuno. Antes del estudio, un grupo de 21 animales que cumplían los criterios de inclusión y que se sospechaba que alojaban una infección natural de nematodos gastrointestinales se identificaron individualmente con marcas de oreja únicamente numeradas. Los animales se muestrearon para las heces y se realizaron recuentos de huevos fecales (FEC) individuales. Se cultivó una muestra fecal voluminosa y se realizó diferenciación larval para identificar las especies de nematodos presentes. Se seleccionaron los catorce animales del estudio con los mayores resultados de FEC para el estudio y se introdujeron a la dieta del estudio mientras que estuvieron en el prado en el día -5. En el día 0, los animales del estudio se sacaron de la pastura a la instalación interior. Se tomaron muestras fecales de los animales para FEC individuales y se asignaron aleatoriamente a dos grupos de siete. Un animal en cada grupo se identificó como un suplente. Los animales se pesaron y se administró el tratamiento de NP. Los animales en el grupo 1 se trataron con IVP. Los animales en el grupo 2 se dejaron sin tratar. Los animales tratados se observaron para reacciones adversas aproximadamente 30 minutos y 1, 2 y 4 horas después del tratamiento.

**[0106]** En el día 11 se recogieron muestras fecales para los recuentos de huevos fecales individuales. En el día 13, los animales se abstuvieron de comida durante la noche, pero continuaron teniendo acceso a voluntad a agua. En el día 14, todos los animales (excluyendo los suplentes) se sacrificaron humanamente. Se recogió el tubo gastrointestinal de cada animal y se remitió directamente al laboratorio para el procesamiento y recuentos de gusanos posteriores. La fase animal del estudio concluyó después de haberse realizado los procedimientos del día 14. Se registraron los pesos corporales inmediatamente antes del tratamiento. Se entraron los datos de recuento de huevos fecales y de recuento de gusanos totales en una hoja de cálculo Excel para el análisis estadístico. Se recogieron muestras fecales individuales de los animales del estudio por recogida rectal antes del estudio y en el día 0, y día 11. Las muestras se entregaron al laboratorio en el día de la recogida o el día después de la recogida. Se realizaron recuentos de huevos fecales individuales en muestras recogidas antes del estudio y en el día 0 y 11. Se realizó cultivo de larvas a granel y diferenciación larval en muestras recogidas antes del estudio. Se recogieron los tubos gastrointestinales (GIT) inmediatamente después de la eutanasia. Los GIT se ligaron en cada extremo del intestino delgado, intestino grueso y abomaso. El GIT se dejó enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas después de la recogida. Cada GIT individual se selló (junto con la marca de oreja del animal) en una bolsa individual identificada por el número de marca de oreja del animal. Los GIT se entregaron al laboratorio analítico tan pronto como fue posible en el día de la recogida, acompañado por un formulario de entrega de muestra. La aleatorización / cegado se llevó a cabo como se ha descrito.

**[0107]** Todos los animales del estudio tuvieron FEC positivos antes del estudio con un recuento de huevos medio de 121 epg. Las larvas cultivadas de heces de todos los animales muestreados antes del estudio mostraron las siguientes especies de parásitos, 86 % de *Cooperia* spp. y 14 % de *Ostertagia* (*Teladorsagia*) spp. El peso corporal medio del grupo de tratamiento (excluyendo el animal de reserva) en el día cero del estudio fue 98,0 kg. El peso corporal medio del grupo de control (excluyendo el animal de reserva) en el día cero del estudio fue 96,5 kg. El IVP se preparó y se administró como en el Ejemplo 9, y comprendió eprinomectina (a 7 g/l) y fosfato de levamisol (a 223 g/l). El sitio de inyección se limpió y se secó y se golpeó, luego se limpió con hisopo con 70 % de alcohol antes del tratamiento. Se usó una aguja de 20G de 1,5 pulgadas estéril nueva para cada inyección. La administración se realizó una vez durante el estudio, en el día 0, basándose en el peso corporal a 1 ml/35 kg de peso corporal. Después de la conclusión del estudio, los animales de reserva se devolvieron a la manada fuente. El suplemente tratado se sometió a observación de un periodo de retención de 91 días.

**[0108]** Se realizaron recuentos de gusanos según la *VICH Guideline on the efficacy of anthelmintics: general requirements* (1998). Se hicieron recuentos en alícuotas al 2 % de lavados de abomaso e intestino delgado que se habían tamizado a través de un tamiz de 38 µm. Los recuentos también se hicieron en alícuotas al 10 % de lavados de intestino grueso que se habían tamizado a través de un tamiz de 150 µm. Recuentos de gusanos totales y recuentos de huevos fecales: Se realizó el cálculo del porcentaje de eficacia de IVP (% de E) para cada una de las especies de gusanos (WS) presentes usando la siguiente fórmula: % de E (media de (WS) en controles – media de (WS) en el grupo de tratamiento) x 100 media de (WS) en controles. Se usaron los mismos cálculos de % de E para analizar los datos de recuento de huevos fecales. Se calcularon las estadísticas como se ha descrito en los ejemplos precedentes.

[0109] **Resultados.** Recuentos de huevos fecales: Los resultados de los recuentos medios de huevos fecales (FEC) se muestran en la Tabla 35. Basándose en los resultados de FEC el IVP fue > 99,9 % eficaz en reducir los FEC once días después del tratamiento.

5

Tabla 35. FEC medios aritméticos y % de reducción en FEC de animales tratados con respecto a controles en terneros tratados con una inyección de combinación de eprinomectina y levamisol

| Día del estudio                                                    | FEC del grupo de control (epg) | FEC del grupo de tratamiento (epg) | Eficacia |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------|
| Día 0                                                              | 108,3                          | 91,7                               | /        |
| Día 11                                                             | 250                            | 0*                                 | >99,9 %  |
| * = Diferencia estadísticamente significativa del grupo de control |                                |                                    |          |

10 Tabla 36. Recuentos medios aritméticos de gusanos y % de reducción en los números de gusanos de animales tratados con respecto a controles en terneros tratados con una inyección de combinación de eprinomectina y levamisol.

| Parásito                               | Control | Tratamiento | Eficacia |
|----------------------------------------|---------|-------------|----------|
| <i>Ostertagia</i> (adulto)             | 1867    | 0           | >99,9 %  |
| <i>Ostertagia</i> (inmaduro)           | 50      | 0           | >99,9 %  |
| <i>Trichostrongylus axei</i> (adulto)  | 367     | 0           | >99,9 %  |
| <i>Haemonchus contortus</i> (adulto)   | 42      | 0           | >99,9 %  |
| <i>Haemonchus contortus</i> (inmaduro) | 17      | 0           | >99,9 %  |
| <i>Cooperia</i> (adulto)               | 18550   | 0           | >99,9 %  |
| <i>Cooperia</i> (inmaduro)             | 192     | 0           | >99,9 %  |
| <i>Trichostrongylus</i> (adulto)       | 33      | 0           | >99,9 %  |
| <i>Nematodirus</i> (adulto)            | 17      | 0           | >99,9 %  |
| <i>Oesophagostomum</i> (adulto)        | 12      | 0           | >99,9 %  |

15 [0110] **Recuentos de gusanos totales.** Los recuentos de gusanos totales medios aritméticos y geométricos y el porcentaje de eficacia del grupo de tratamiento con respecto al grupo de control se presentan en la Tabla 36 y 37. Los resultados demuestran que el IVP fue altamente eficaz en el control de una infección mixta de parásitos gastrointestinales en ganado vacuno. El IVP fue >99,9 % eficaz contra las siguientes especies de parásitos; *Ostertagia* (adultos e inmaduros), *Trichostrongylus axei* (adultos), *Haemonchus contortus* (adultos e inmaduros), *Cooperia* (adultos e inmaduros), *Trichostrongylus* (adultos), *Nematodirus* (adultos), *Oesophagostomum* (adultos).

20

Tabla 37. Recuentos medios geométricos de gusanos y % de reducción en los números de gusanos de animales tratados con respecto a los controles en terneros tratados con una inyección de combinación de eprinomectina y levamisol.

25

| Parásito                                                           | Control | Tratamiento | Eficacia |
|--------------------------------------------------------------------|---------|-------------|----------|
| <i>Ostertagia</i> (adulto)                                         | 1338    | 0*          | >99,9 %  |
| <i>Ostertagia</i> (inmaduro)                                       | 8       | 0           | >99,9 %  |
| <i>Trichostrongylus axei</i> (adulto)                              | 237     | 0*          | >99,9 %  |
| <i>Haemonchus contortus</i> (adulto)                               | 8       | 0           | >99,9 %  |
| <i>Haemonchus contortus</i> (inmaduro)                             | 3       | 0           | >99,9 %  |
| <i>Cooperia</i> (adulto)                                           | 14015   | 0*          | >99,9 %  |
| <i>Cooperia</i> (inmaduro)                                         | 147     | 0*          | >99,9 %  |
| <i>Trichostrongylus</i> (adulto)                                   | 7       | 0           | >99,9 %  |
| <i>Nematodirus</i> (adulto)                                        | 3       | 0           | >99,9 %  |
| <i>Oesophagostomum</i> (adulto)                                    | 8       | 0*          | >99,9 %  |
| * = Diferencia estadísticamente significativa del grupo de control |         |             |          |

[0111] **Conclusiones.** Este estudio se diseñó para determinar la eficacia de una inyección de eprinomectina / levamisol contra una infección mixta de parásitos gastrointestinales comunes en ganado vacuno. Los resultados demuestran que el IVP fue altamente eficaz. Se registraron eficacias de >99,9 % contra las siguientes especies de parásitos; *Ostertagia* (adultos e inmaduros), *Trichostrongylus axei* (adultos), *Haemonchus contortus* (adultos e inmaduros), *Cooperia* (adultos e inmaduros), *Trichostrongylus* (adultos), *Nematodirus* (adultos), *Oesophagostomum*

30

(adultos).

**Ejemplo 11. Eficacia de la formulación en investigación de eprinomectina / levamisol frente al producto comercial**

**[0112]** Este estudio se realizó usando los métodos descritos en los ejemplos precedentes, excepto que se añadió un grupo de tratamiento de DECTOMAX adicional.

**[0113]** *Resultados.* No se observaron reacciones del sitio de inyección en los animales del grupo 1 en ninguna de las observaciones del día 14 o el día 28. La Tabla 38 a continuación muestra FEC medios aritméticos y geométricos de los grupos en los días -8 a 50. Las medias en la misma columna que no comparten una letra (A/B/C) son significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). Basándose en tanto las medias aritméticas como geométricas, los FEC para el grupo 1 (tratados con el IVP) y el grupo 2 (tratados con DECTOMAX) fueron significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que el grupo de control (Grupo 3) en cada uno de los momentos de tiempo después del tratamiento hasta e incluyendo el día 43. Los FEC para el grupo 1 (tratados con el IVP) también fueron significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que el grupo de control (grupo 3) en el día 50.

Tabla 38. FEC medios de grupos (epg)

| Grupo | Tratamiento | FEC medio aritmético |                    |                    |                    |                    |                    |
|-------|-------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |             | D-8                  | D 0                | D 14               | D 28               | D 43               | D50                |
| 1     | IVP         | 146,7 <sup>A</sup>   | 96,4 <sup>A</sup>  | 6,7 <sup>A</sup>   | 13,3 <sup>A</sup>  | 13,3 <sup>A</sup>  | 23,3 <sup>A</sup>  |
| 2     | Dectomax    | 140,0 <sup>A</sup>   | 83,3 <sup>A</sup>  | 43,3 <sup>A</sup>  | 46,7 <sup>A</sup>  | 46,7 <sup>A</sup>  | 43,3 <sup>AB</sup> |
| 3     | Control     | 133,3 <sup>A</sup>   | 121,4 <sup>A</sup> | 166,7 <sup>B</sup> | 133,3 <sup>B</sup> | 156,7 <sup>B</sup> | 100,0 <sup>B</sup> |
|       |             | FEC medio geométrico |                    |                    |                    |                    |                    |
|       |             | D-8                  | D 0                | D 14               | D 28               | D 43               | D50                |
| 1     | IVP         | 134,1 <sup>A</sup>   | 52,2 <sup>A</sup>  | 0,4 <sup>B</sup>   | 0,8 <sup>C</sup>   | 1,3 <sup>B</sup>   | 4,0 <sup>B</sup>   |
| 2     | Dectomax    | 129,1 <sup>A</sup>   | 30,1 <sup>A</sup>  | 4,0 <sup>B</sup>   | 12,0 <sup>A</sup>  | 7,5 <sup>B</sup>   | 9,0 <sup>AB</sup>  |
| 3     | Control     | 131,4 <sup>A</sup>   | 65,0 <sup>A</sup>  | 59,5 <sup>A</sup>  | 87,8 <sup>A</sup>  | 109,9 <sup>A</sup> | 52,4 <sup>A</sup>  |

**[0114]** La eficacia del IVP y CP en cada momento de tiempo (basado en la reducción de FEC en comparación con el grupo de control no tratado) se muestra en la Tabla 39.

Tabla 39. Porcentaje de eficacia de reducción de FEC

| Grupo | Tratamiento | % de eficacia (medias aritméticas) |      |      |      | % de eficacia (medias geométricas) |      |      |      |
|-------|-------------|------------------------------------|------|------|------|------------------------------------|------|------|------|
|       |             | D14                                | D 28 | D 43 | D 50 | D14                                | D28  | D 43 | D 50 |
| 1     | IVP         | 96,0                               | 90,0 | 91,5 | 76,7 | 99,0                               | 99,1 | 98,8 | 92,3 |
| 2     | Dectomax    | 74,0                               | 65,0 | 70,2 | 56,7 | 93,0                               | 86,3 | 93,2 | 82,8 |

**[0115]** El porcentaje de cada género de nematodos identificado en 100 larvas de coprocultivos de grupos en cada momento de tiempo se muestra en la Tabla 40. Solo se recuperaron 18 larvas e identificaron del coprocultivo para el grupo 1 en el día 14. Esto sugiere que la viabilidad de huevos o el desarrollo de larvas puede haber sido suprimido en este grupo.

Tabla 40. Resultados del cultivo de larvas (%)

| Día                     | Grupo     | Tratamiento | Ostertagia | Trichostrongylus | Cooperia | Haemonchus |
|-------------------------|-----------|-------------|------------|------------------|----------|------------|
| 0                       | Combinado | NA          | 14         | 1                | 85       | 0          |
| 14                      | 1         | IVP         | 100*       | 0                | 0        | 0          |
|                         | 2         | Dectomax    | 0          | 0                | 100      | 0          |
|                         | 3         | NA          | 28         | 13               | 59       | 0          |
| 28                      | 1         | IVP         | 86         | 0                | 14       | 0          |
|                         | 2         | Dectomax    | 0          | 0                | 100      | 0          |
|                         | 3         | NA          | 19         | 0                | 81       | 0          |
| 43                      | 1         | IVP         | 41         | 0                | 59       | 0          |
|                         | 2         | Dectomax    | 6          | 2                | 92       | 0          |
|                         | 3         | NA          | 19         | 0                | 81       | 0          |
| 50                      | 1         | IVP         | 14         | 2                | 84       | 0          |
|                         | 2         | Dectomax    | 22         | 0                | 78       | 0          |
|                         | 3         | NA          | 34         | 6                | 60       | 0          |
| *18 larvas recuperadas. |           |             |            |                  |          |            |

- 5 [0116] La Tabla 41 muestra los pesos corporales de grupos en el día 0 y día 50. Las medias en la misma columna que no comparten una letra (A/B) son significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). El aumento de peso vivo medio para el grupo 1 (tratado con el IVP) durante el periodo de 50 días del estudio fue significativamente superior al del grupo de control no tratado (Grupo 3).

10

Tabla 41. Pesos corporales

| Grupo | Tratamiento | Peso corporal medio (intervalo) Día 0 (kg) | Peso corporal medio (intervalo) Día 50 (kg) | Aumento de peso medio (intervalo) (kg) |
|-------|-------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1     | IVP         | 177,2 (138-221)                            | 233,5 (201-266)                             | 56,3 <sup>A</sup> (43-80)              |
| 2     | Dectomax    | 184,1 (128-229)                            | 234,5 (153-285)                             | 50,4 <sup>AB</sup> (25-71)             |
| 3     | Control     | 189,6 (163-234)                            | 235,4 (218-291)                             | 45,8 <sup>B</sup> (33-58)              |

Tabla 42. Resultados de FEC individuales

| Grupo | ID  | FEC DE STRONGYLE (epg) |     |     |     |     | D50 |
|-------|-----|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|       |     | D-8                    | D0  | D14 | D28 | D43 |     |
| 1     | 101 | 100                    | 100 | 0   | 0   | 0   | 50  |
|       | 103 | 150                    | 200 | 0   | 50  | 50  | 0   |
|       | 112 | 100                    | 150 | 0   | 0   | 100 | 50  |
|       | 113 | 200                    | 50  | 0   | 0   | 0   | 100 |
|       | 116 | 150                    | 50  | 100 | 150 | 0   | 50  |
|       | 118 | 100                    | 100 | 0   | 0   | 0   | 50  |
|       | 126 | 400                    | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|       | 127 | 100                    | 100 | 0   | 0   | 0   | 0   |
|       | 128 | 100                    | 150 | 0   | 0   | 0   | 0   |
|       | 138 | 150                    | 50  | 0   | 0   | 0   | 0   |
|       | 143 | 100                    | 100 | 0   | 0   | 0   | 50  |
|       | 149 | 150                    | 150 | 0   | 0   | 0   | 0   |
|       | 153 | 200                    | NS  | 0   | 0   | 50  | 0   |
|       | 158 | 100                    | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|       | 163 | 100                    | 150 | 0   | 0   | 0   | 0   |
| 2     | 102 | 150                    | 100 | 0   | 50  | 50  | 0   |
|       | 111 | 100                    | 100 | 0   | 100 | 100 | 0   |
|       | 114 | 100                    | 50  | 100 | 50  | 0   | 0   |
|       | 119 | 300                    | 0   | 0   | 0   | 100 | 150 |
|       | 121 | 100                    | 100 | 100 | 100 | 0   | 100 |

| Grupo | ID  | FEC DE STRONGYLE (epg) |     |     |     |     | D50 |
|-------|-----|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|       |     | D-8                    | D0  | D14 | D28 | D43 |     |
|       | 123 | 200                    | 100 | 0   | 0   | 100 | 50  |
|       | 124 | 150                    | 0   | 100 | 50  | 0   | 50  |
|       | 129 | 50                     | 150 | 0   | 50  | 0   | 50  |
|       | 136 | 100                    | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
|       | 137 | 200                    | 150 | 200 | 150 | 150 | 0   |
|       | 139 | 150                    | 100 | 0   | 0   | 0   | 50  |
|       | 146 | 100                    | 100 | 0   | 50  | 0   | 100 |
|       | 150 | 100                    | 0   | 150 | 100 | 0   | 100 |
|       | 160 | 150                    | 100 | 0   | 0   | 100 | 0   |
|       | 164 | 150                    | 200 | 0   | 0   | 100 | 0   |
|       | 106 | 100                    | 100 | 0   | 50  | 100 | 0   |
| 3     | 108 | 100                    | NS  | 100 | 50  | 150 | 0   |
|       | 110 | 150                    | 50  | 150 | 100 | 150 | 50  |
|       | 115 | 100                    | 100 | 0   | 0   | 0   | 50  |
|       | 117 | 250                    | 0   | 0   | 50  | 200 | 200 |
|       | 120 | 100                    | 150 | 50  | 100 | 100 | 250 |
|       | 122 | 350                    | 100 | 300 | 150 | 250 | 200 |
|       | 130 | 100                    | 100 | 450 | 200 | 150 | 100 |
|       | 131 | 150                    | 200 | 300 | 350 | 200 | 50  |
|       | 132 | 50                     | 150 | 150 | 150 | 50  | 50  |
|       | 144 | 200                    | 200 | 150 | 100 | 150 | 50  |
|       | 145 | 100                    | 200 | 200 | 200 | 150 | 150 |
|       | 147 | 100                    | 200 | 200 | 150 | 250 | 100 |
|       | 159 | 150                    | 0   | 300 | 250 | 150 | 100 |
|       | 162 | 200                    | 150 | 150 | 100 | 300 | 150 |

NS = Sin muestra

[0117] **Conclusiones.** Basándose en los FEC medios aritméticos, la inyección de levamisol/eprinomectina tuvo una eficacia del 90 % o mayor y este efecto se mantuvo hasta 43 días después del tratamiento. DECTOMAX (doramectina) fue insuficientemente eficaz en todos los momentos de tiempo. Basándose en los FEC medios geométricos, la inyección de levamisol/eprinomectina fue más del 98 % eficaz y este efecto se mantuvo hasta 43 días después del tratamiento. DECTOMAX fue más del 86 % eficaz durante el mismo periodo. Las eficacias se evaluaron en animales que llevan una infección mixta de *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Cooperia* spp.

#### 10 **Ejemplo 12 - Eficacia de eprinomectina / levamisol en investigación en comparación con producto que contiene doramectina**

[0118] **Métodos.** Este estudio se realizó según el Ejemplo 11. Las dosis de IVP y CP se calcularon según pesos corporales individuales. El grupo 1 se trató con el IVP a la tasa de dosis de 1 ml/ 35 kg de peso vivo; el grupo 2 se trató con el producto de control a la tasa de dosis recomendada de 1 ml/50 kg; y el grupo 3 se dejó sin tratar como control negativo.

[0119] **Resultados.** No se observaron reacciones del sitio de inyección en los animales del grupo 1 en tanto el día 17 como el día 28. La Tabla 43 muestra FEC medio aritmético de los grupos en el día -6 y pesos corporales medios en el día 0 y día 56. Las medias en la misma columna que comparten una letra (A) no son significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ).

Tabla 43. Detalles de grupos

| Grupo | n  | FEC medio (intervalo)<br>Día -6 (epg) | Peso corporal medio (intervalo)<br>Día 0 (kg) | Peso corporal medio (intervalo)<br>Día 56 (kg) |
|-------|----|---------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1     | 15 | 170 <sup>A</sup> (100-300)            | 159 (129-189)                                 | 184 (155-205)                                  |
| 2     | 15 | 180 <sup>A</sup> (100-350)            | 158 (136-209)                                 | 183 (152,5-240)                                |
| 3     | 15 | 187 <sup>A</sup> (100-450)            | 156 (127-197)                                 | 178 (149-220)                                  |

**[0120]** La Tabla 44 muestra FEC medios aritméticos y geométricos de grupos en los días 0-42. Las medias en la misma columna que no comparten una letra (A/B) son significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). Basándose en medias geométricas, los FEC para el grupo 1 (tratado con el IVP) fueron significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que tanto el grupo de control (grupo 3) como el grupo tratado con DECTOMAX (grupo 2) en tanto los días 16 como 28.

5

Tabla 44. FEC de grupos

| Grupo | Tratamiento | FEC medio aritmético (intervalo) (epg) |                           |                          |                         |
|-------|-------------|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
|       |             | D 0                                    | D 16                      | D 28                     | D 42                    |
| 1     | IVP         | 503 <sup>A</sup> (0-1800)              | 3 <sup>B</sup> (0-50)     | 3 <sup>B</sup> (0-50)    | 60 <sup>A</sup> (0-200) |
| 2     | Dectomax    | 393 <sup>A</sup> (0-1050)              | 160 <sup>A</sup> (0-1050) | 103 <sup>A</sup> (0-700) | 86 <sup>A</sup> (0-200) |
| 3     | Control     | 254 <sup>A</sup> (0-550)               | 137 <sup>AB</sup> (0-600) | 125 <sup>A</sup> (0-250) | 83 <sup>A</sup> (0-150) |
|       |             | FEC medio geométrico (epg)             |                           |                          |                         |
|       |             | D 0                                    | D 16                      | D 28                     | D 42                    |
| 1     | IVP         | 249,2 <sup>A</sup>                     | 0,3 <sup>A</sup>          | 0,3 <sup>A</sup>         | 17,6 <sup>A</sup>       |
| 2     | Dectomax    | 161,7 <sup>A</sup>                     | 28,1 <sup>B</sup>         | 16,8 <sup>B</sup>        | 35,8 <sup>A</sup>       |
| 3     | Control     | 137,8 <sup>A</sup>                     | 52,7 <sup>B</sup>         | 68,0 <sup>B</sup>        | 30,4 <sup>A</sup>       |

**[0121]** La eficacia del IVP y CP en cada momento de tiempo (basado en la reducción de FEC) en comparación con el grupo de control no tratado se muestra en la Tabla 45. El porcentaje de cada género de nematodos identificado en 100 larvas de coprocultivos de grupos en cada momento de tiempo se muestra en la Tabla 46.

10

Tabla 45. Porcentaje de la eficacia de reducción de FEC en comparación con control no tratado

15

| Grupo | Tratamiento | % de eficacia (medias aritméticas) |      |      | % de eficacia (medias geométricas) |      |       |
|-------|-------------|------------------------------------|------|------|------------------------------------|------|-------|
|       |             | D 16                               | D 28 | D 42 | D16                                | D28  | D42   |
| 1     | IVP         | 97,6                               | 97,3 | 28   | 99,0                               | 99,6 | 42,2  |
| 2     | Dectomax    | -17,1                              | 17,3 | -2,9 | 47,0                               | 75,3 | -18,0 |

Tabla 46. Resultados del cultivo de larvas (%)

| Día | Grupo     | Tratamiento | Ostertagia | Trichostrongylus | Cooperia | Haemonchus |
|-----|-----------|-------------|------------|------------------|----------|------------|
| 0   | Combinado | NA          | 12         | 8                | 80       | 0          |
| 16  | 1         | IVP         | 97         | 0                | 3        | 0          |
|     | 2         | Dectomax    | 2          | 0                | 98       | 0          |
|     | 3         | NA          | 5          | 0                | 95       | 0          |
| 28  | 1         | IVP         | 56         | 0                | 44       | 0          |
|     | 2         | Dectomax    | 11         | 0                | 89       | 0          |
|     | 3         | NA          | 23         | 9                | 68       | 0          |
| 42  | 1         | IVP         | 2          | 0                | 98       | 0          |
|     | 2         | Dectomax    | 3          | 0                | 97       | 0          |
|     | 3         | NA          | 8          | 0                | 92       | 0          |

20

Tabla 47. Resultados de FEC individuales

| Grupo | ID  | FEC DE STRONGYLE (epg) |      |     |     |     |
|-------|-----|------------------------|------|-----|-----|-----|
|       |     | D-6                    | D0   | D16 | D28 | D42 |
| 1     | 77  | 150                    | 50   | 50  | 50  | 0   |
|       | 88  | 150                    | 0    | 0   | 0   | 150 |
|       | 91  | 200                    | 1800 | 0   | 0   | 200 |
|       | 94  | 300                    | 850  | 0   | 0   | 50  |
|       | 97  | 100                    | 650  | 0   | 0   | 0   |
|       | 102 | 200                    | 150  | 0   | 0   | 100 |
|       | 105 | 100                    | 250  | 0   | 0   | 100 |
|       | 112 | 150                    | 200  | 0   | 0   | 0   |
|       | 116 | 200                    | 300  | 0   | 0   | 0   |

| Grupo | ID  | FEC DE STRONGYLE (epg) |      |      |     |     |
|-------|-----|------------------------|------|------|-----|-----|
|       |     | D-6                    | D0   | D16  | D28 | D42 |
|       | 119 | 150                    | 400  | 0    | 0   | 50  |
|       | 120 | 300                    | 700  | 0    | 0   | 0   |
|       | 123 | 200                    | 1050 | 0    | 0   | 50  |
|       | 124 | 100                    | 100  | 0    | 0   | 50  |
|       | 133 | 100                    | 600  | 0    | 0   | 100 |
|       | 136 | 150                    | 450  | 0    | 0   | 50  |
|       | 137 | 200                    | 250  | 0    | 0   | 50  |
| 2     | 76  | 350                    | 850  | 0    | 50  | 200 |
|       | 82  | 100                    | 650  | 100  | 0   | 200 |
|       | 83  | 200                    | 250  | 100  | 100 | 0   |
|       | 85  | 150                    | 350  | 100  | 100 | 100 |
|       | 92  | 100                    | 0    | 0    | 0   | 50  |
|       | 98  | 150                    | 200  | 100  | 50  | 0   |
|       | 100 | 200                    | 150  | 0    | 0   | 150 |
|       | 103 | 200                    | 250  | 200  | 150 | 100 |
|       | 111 | 150                    | 1050 | 1050 | 700 | 100 |
|       | 121 | 100                    | 850  | 400  | 200 | 50  |
|       | 122 | 200                    | 100  | 50   | 100 | 100 |
|       | 127 | 150                    | 0    | 0    | 0   | ns  |
|       | 129 | 150                    | 250  | 100  | 0   | 100 |
|       | 132 | 300                    | 700  | 200  | 100 | 0   |
|       | 137 | 200                    | 250  | 0    | 0   | 50  |
| 3     | 78  | 150                    | 250  | 100  | 150 | 0   |
|       | 81  | 100                    | 50   | 150  | 100 | 150 |
|       | 84  | 150                    | 200  | 100  | 250 | 100 |
|       | 87  | 100                    | 50   | 150  | 150 | 0   |
|       | 90  | 150                    | 400  | 100  | 100 | 100 |
|       | 95  | 200                    | 150  | 100  | 150 | 100 |
|       | 99  | 450                    | 150  | 100  | 100 | 100 |
|       | 101 | 200                    | 550  | 0    | 0   | 0   |
|       | 104 | 100                    | ns   | 200  | 100 | 0   |
|       | 106 | 150                    | 0    | 100  | 100 | 50  |
|       | 110 | 150                    | 550  | 150  | 200 | 100 |
|       | 117 | 400                    | 350  | 200  | 200 | 150 |
|       | 118 | 250                    | 300  | 0    | ns  | 100 |
|       | 125 | 100                    | 500  | 600  | 150 | 150 |
|       | 128 | 150                    | 50   | 0    | 0   | 150 |

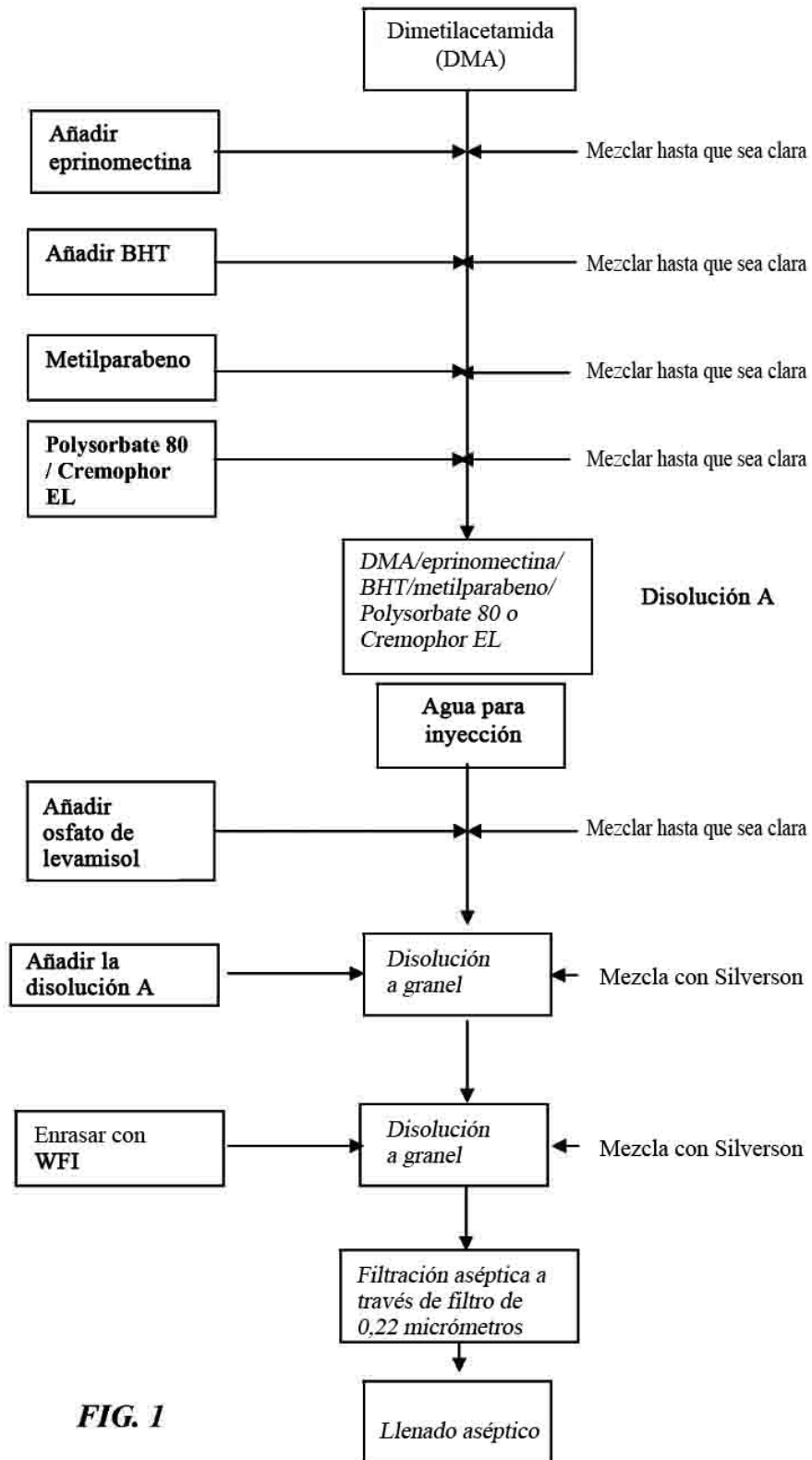
ns = sin muestra

**[0122]** Conclusiones. Basándose en los FEC medios aritméticos, la inyección de levamisol/eprinomectina fue más del 97,6 % eficaz y este efecto se mantuvo hasta 28 días después del tratamiento. DECTOMAX fue insuficientemente eficaz en todos los momentos de tiempo. Basándose en los FEC medios geométricos, la inyección de levamisol / eprinomectina fue más del 99 % eficaz y este efecto se mantuvo hasta 28 días después del tratamiento. DECTOMAX fue insuficientemente eficaz en todos los momentos de tiempo. Las eficacias se evaluaron en animales que llevan una infección mixta de *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Cooperia spp.* Hubo una fuerte evidencia de resistencia por *Cooperia spp.* a doramectina.

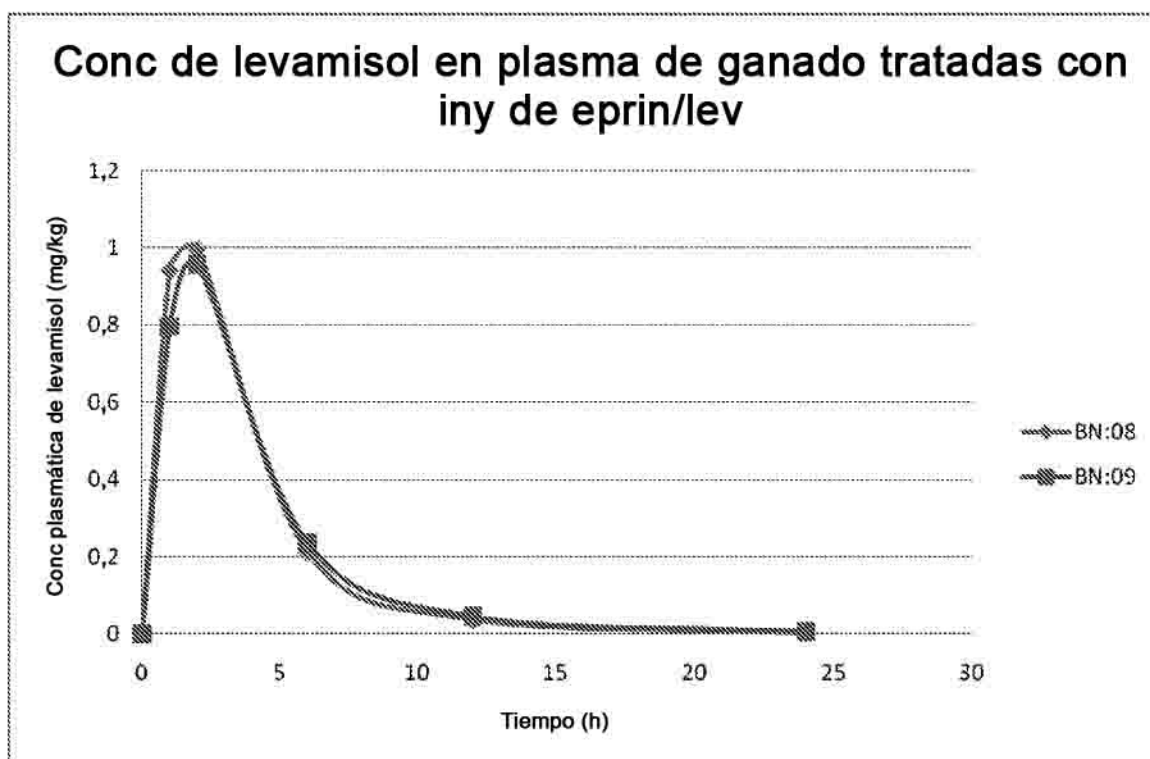
## REIVINDICACIONES

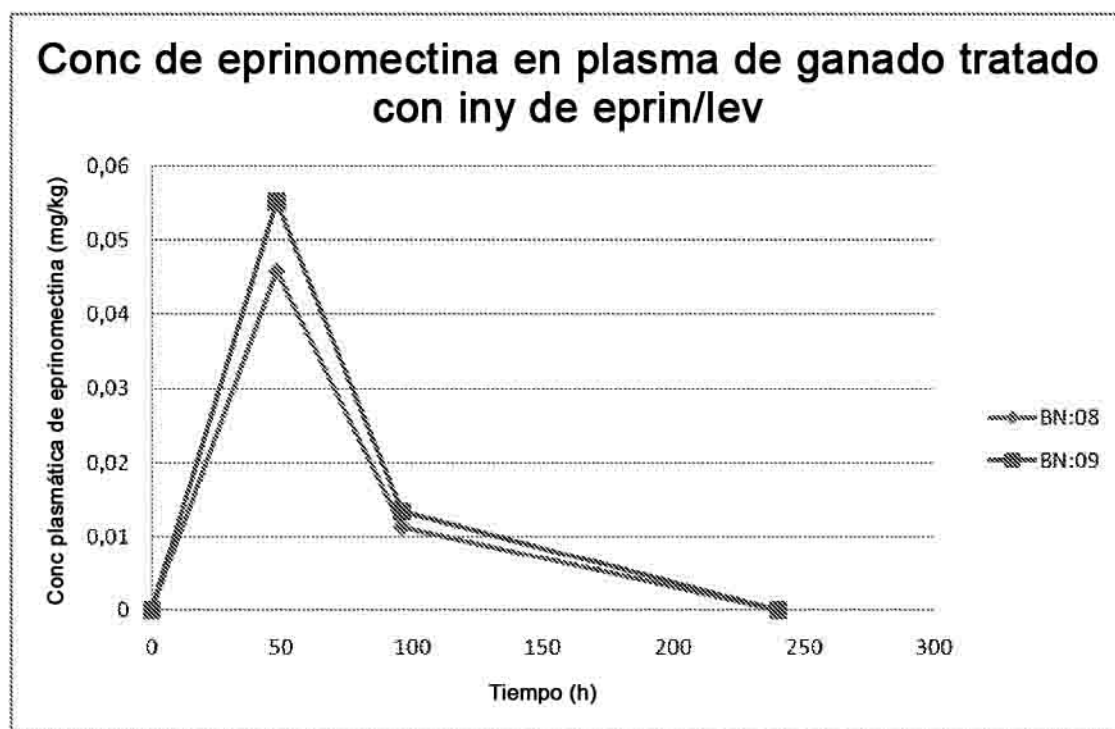
1. Una formulación farmacéuticamente o veterinariamente aceptable adaptada para ser inyectada en un animal, formulación que comprende;  
5  
a. una cantidad eficaz de un levamisol;  
b. una cantidad eficaz de al menos una lactona macrocíclica;  
10 c. un sistema farmacéuticamente aceptable de disolventes y tensioactivos en la que el sistema proporciona estabilidad durante el almacenamiento aceptable para tanto el levamisol como la lactona macrocíclica y en la que el sistema proporciona una viscosidad que es adecuada para inyección;  
15 en la que el sistema comprende al menos un tensioactivo, en el que el tensioactivo es CREMOPHOR EL,  
y un disolvente orgánico miscible en agua que es dimetilacetamida (DMA).  
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el levamisol es fosfato de levamisol y en la que el levamisol está presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de al menos 4 mg/kg de peso corporal del animal.  
20 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que la lactona macrocíclica es tanto ivermectina como eprinomectina y está presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de al menos 150 µg/kg de peso corporal del animal.  
25 4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 que comprende además un antioxidante, un conservante y agua para inyección, en la que el agua para inyección se proporciona en una cantidad suficiente para llevar la formulación a un volumen de inyección adecuado.  
30 5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la concentración de lactona macrocíclica es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % (peso/volumen); la concentración de levamisol es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 % (peso/volumen); y la concentración de tensioactivo es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (peso/volumen).  
35 6. La formulación de la reivindicación 5, en la que la lactona macrocíclica es eprinomectina y su concentración es de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 0,9 % (peso/volumen); el levamisol es fosfato de levamisol y su concentración es de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 25 % (peso/volumen); el tensioactivo es CREMOPHOR EL, o una combinación de CREMOPHOR EL y POLYSORBATE 80, y su concentración es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 % (peso/volumen); el antioxidante es BHT; el disolvente es DMA y su concentración es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (peso/volumen); y el conservante es metilparabeno.  
40 7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la lactona macrocíclica es eprinomectina y en la que la eprinomectina tiene una especificación de forma que su composición de B1a sea mayor o igual al 85,0 % y su composición de B1a + B1b sea mayor o igual al 90,0 %; y en la que la densidad de formulación está entre 0,95 y 1,20 y el pH está entre 3,0 - 5,0.  
45 8. Una formulación farmacéutica o veterinariamente aceptable adaptada para ser inyectada en un animal, formulación que comprende;  
50 a. una cantidad eficaz de un levamisol;  
b. una cantidad eficaz de al menos una lactona macrocíclica;  
55 c. un sistema farmacéuticamente aceptable de disolventes y tensioactivos en la que el sistema proporciona estabilidad durante el almacenamiento aceptable para tanto el levamisol como la lactona macrocíclica y en la que el sistema proporciona una viscosidad que es adecuada para inyección;  
en la que el sistema comprende al menos un tensioactivo, en el que el tensioactivo es CREMOPHOR EL,

- y un disolvente orgánico miscible en agua que es dimetilacetamida (DMA), en la que la lactona macrocíclica es eprinomectina y su concentración es de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 0,9 % (peso/volumen); el levamisol es fosfato de levamisol y su concentración es de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 25 % (peso/volumen); el tensioactivo es POLYSORBATE 80, CREMOPHOR EL, o combinaciones de los mismos, y su concentración es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 % (peso/volumen); el antioxidante es BHT, el disolvente es DMA y su concentración es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (peso/volumen); y el conservante es metilparabeno.
- 10 9. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en prevenir o tratar infestaciones por parásitos internos en animales.
10. Una formulación para su uso según la reivindicación 9, en la que la formulación se inyecta.
- 15 11. Una formulación para su uso según la reivindicación 9 o 10, en la que la concentración de lactona macrocíclica es del 0,5 % al 0,9 % (peso/volumen) y la concentración de levamisol es del 15 % al 25 % (peso/volumen).
12. Una formulación para su uso según la reivindicación 9 o 10, en la que los parásitos son helmintos.
- 20 13. Una formulación para su uso según la reivindicación 12, en la que los helmintos son nematodos, cestodos, trematodos.
14. Un método de producción de la formulación según la reivindicación 1 o 2 que comprende las etapas de:
- 25 a. añadir agua para inyección a un recipiente,
- b. disolver el levamisol en el agua,
- 30 c. disolver en un recipiente separado eprinomectina y BHT en DMA,
- d. añadir el tensioactivo a la mezcla de DMA/eprinomectina,
- 35 e. transferir la mezcla de eprinomectina/DMA a la fase acuosa a granel con mezcla, y
- f. opcionalmente, enrasar el lote con WFI añadida y mezcla.



**FIG. 1**

**FIG. 2**

**FIG. 3**