

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 974**

51 Int. Cl.:

**A23K 20/121** (2006.01)

**A23K 50/20** (2006.01)

**A23K 50/30** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2004 PCT/US2004/042519**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2005 WO05063015**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2004 E 04814670 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 1713326**

54 Título: **Formulación estabilizada de premezcla de pienso de ivermectina**

30 Prioridad:

**19.12.2003 US 530939 P**

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

**24.04.2018**

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)  
3239 SATELLITE BLVD.  
DULUTH, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**FREEHAUF, KEITH ALLAN**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

**ES 2 664 974 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Formulación estabilizada de premezcla de pienso de ivermectina

**5 Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere al aumento de la vida útil de los fármacos, que incluye agentes antihelmínticos y antiparasitarios, formulados como piensos premezclados o formulaciones similares a las de los piensos. Particularmente, la presente invención proporciona, entre otras cosas, formulaciones de premezcla que aumentan la vida útil de los derivados de avermectina, tales como ivermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina y similares controlando la cantidad de un estabilizante farmacéutica o veterinariamente aceptable ya existente en la premezcla en una cantidad efectiva para ajustar el intervalo de pH entre 4 y 6 y, por lo tanto, para disminuir o evitar la descomposición catalizada por ácido o base en la premezcla del compuesto de avermectina, prolongando así la vida útil del fármaco.

**Antecedentes de la invención**

**[0002]** Los compuestos de avermectina son lactonas macrocíclicas de 16 miembros que son potentes agentes antihelmínticos y antiparasitarios contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Los compuestos que pertenecen a esta serie son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. Las avermectinas de producto natural se describen en la patente de EE.UU. n.º 4.310.519 de Albers-Schonberg, et al., y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se describen en Chabala, et al., Patente de EE.UU. n.º 4.199.569. Para una discusión general de las avermectinas, que incluye una discusión sobre sus usos en seres humanos y animales, ver "Ivermectin and Abamectin", W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989). Además, se pueden usar agentes bioactivos tales como avermectinas o ivermectina en combinación con otros agentes bioactivos; y, con respecto a las avermectinas, ivermectina y combinaciones de agentes bioactivos, se hace referencia a Kitano, patente de EE.UU. n.º 4.468.390, Beuvry et al., Patente de EE.UU. n.º 5.824.653, von Bittera et al., Patente de EE.UU. n.º 4.283.400, Solicitud de Patente Europea 0 007 812 A1, publicada el 2 de junio de 1980, Memoria de Patente del Reino Unido 1 390 336, publicada el 9 de abril de 1975, Solicitud de Patente Europea 0002 916 A2, Patente de Nueva Zelanda Ancare n.º 237.086, Patente de Nueva Zelanda Bayer 176193, publicada el 19 de noviembre de 1975, entre otros. El documento WO 2001/060409 describe formulaciones de pasta que incluyen agentes terapéuticos tales como avermectinas o milbemicinas.

**[0003]** Varios productos antiparasitarios y antihelmínticos disponibles en el mercado contienen ivermectina como principio activo. Por ejemplo, IVOMECC® Premix fabricado y vendido por Merial es una mezcla de harina que fluye libremente que contiene el 0,6 % de ivermectina para su incorporación en piensos para animales. Está indicado como antihelmíntico, insecticida y acaricida contra parásitos en cerdos y caballos (el nombre comercial en caballos es Zimecterin EZ). IVOMECC® Premix ofrece una eficacia insuperable contra los ácaros de la sarna; piojos y gusanos gastrointestinales de cerdos. Mezclado en el pienso, puede usarse en todo tipo de cerdos y hace que todo el control parasitario sea conveniente y fácil de aplicar. Este compuesto trata una variedad de parásitos incluyendo gusanos gastrointestinales como *Ascaris suum*, *Hyostrogylus rubidus*, *Oesophagostomum* spp., *Strongyloides ransomi*, gusanos pulmonares como *Metastrongylus* spp., piojos como *Haematopinus suis*, ácaros de la sarna tales como *Sarcoptes scabiei* var. *suis*. La premezcla de Ivomec para cerdos administrada a cerdas gestantes antes del parto controla eficazmente la transmisión a través de la leche de *S. ransomi* a los lechones. Las avermectinas son susceptibles a la descomposición catalizada por ácidos y bases. Por ejemplo, la prueba de estabilidad de Ivomec Swine Premix indicó que la vida útil del fármaco disminuye con el tiempo, posiblemente debido a un aumento en la degradación de la ivermectina como resultado de la descomposición catalizada por ácido/base.

**[0004]** Algunos estudios han demostrado que los estabilizantes incorporados a pienso medicado de algunos animales pueden prevenir o disminuir la degradación del principio activo y aumentar la vida útil de dichos compuestos. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.891.491 de Owens et al. ha utilizado el compuesto de 1,2-dihidroquinolina sustituido, en pienso de animales en una cantidad suficiente para aumentar la vida útil del pienso. Además, la Patente de Estados Unidos n.º 4.597.969 de Maxfield et al. ha desvelado un método de granulación que implica agentes gelificantes de polisacáridos y sales metálicas para la estabilización de fármacos sensibles al calor y a la humedad tales como efrotomicina, avermectinas, milbemicinas, moxidectina y otros fármacos.

**[0005]** A la luz de lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar una premezcla estabilizada de al menos un derivado de avermectina o milbemicina para pienso o formulaciones de tipo pienso que presentan vida útil mejorada disminuyendo o previniendo la formación de los degradados del principio activo. Además, es un objeto de la invención proporcionar un método para disminuir o prevenir la formación de degradados en una premezcla que comprende al menos un derivado de avermectina o milbemicina. Estos y otros objetos se harán evidentes a partir de la siguiente Descripción de la invención.

**Sumario de la invención**

**[0006]** La invención proporciona una premezcla para un pienso para animales que presenta una vida útil prolongada que comprende:

a) del 0,04 al 5 % (p/p) de al menos un compuesto de avermectina;

b) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende:

i) del 5 al 15 % (p/p) de un tensioactivo en el que dicho tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, aceite de ricino PEG-50, glicérido de maíz PEG-60, aceite de almendra PEG-60, aceite de almendra de palma PEG-40 y aceite de maíz PEG-60;

ii) del 5 al 25 % (p/p) de una cera en la que dicha cera se selecciona del grupo que consiste en monoglicéridos destilados, tribehenato de glicerilo, trimiristato de glicerilo y coco-glicéridos hidrogenados;

iii) del 0,1 al 2 % (p/p) de un antioxidante en el que dichos antioxidantes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, galato de propilo, tiosulfato sódico y una mezcla de los mismos;

iv) del 60 al 80 % (p/p) de un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en mazorcas de maíz molidas finas, piedra caliza triturada y granos secos;

c) un estabilizante farmacéuticamente aceptable en una cantidad efectiva para ajustar el pH de la formulación de premezcla en un intervalo de 4 a 6 para disminuir la descomposición catalizada por ácido o base del al menos un compuesto de avermectina, en el que dicho estabilizante es ácido cítrico anhidro presente en una cantidad del 0,3 al 1,5 % (p/p); y

d) opcionalmente, una cantidad eficaz de al menos un compuesto regulador del crecimiento de insectos seleccionado del grupo que consiste en mepreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, lufenurón, 1-(2,6-difluorobenzil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)) fenilurea, novalurón y una mezcla de los mismos.

**[0007]** En esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, términos tales como "que comprende" y "comprende" y similares, tienen los significados que se les atribuyen en la ley base de patentes de EE. UU. Los términos "comprende" y "que comprende" son abiertos y permiten la inclusión de principios o etapas adicionales. Claramente, una premezcla estabilizada que comprende un derivado de avermectina que comprende una cantidad incrementada de estabilizante, incrementando así su vida útil es una característica novedosa y básica de la invención. El hecho de que la invención se realice como se describe en este documento es sorprendente, inesperado y no obvio.

**[0008]** Estas y otras realizaciones se describen o son obvias a partir de la siguiente Descripción detallada.

**Breve descripción de los dibujos**

**[0009]** La siguiente Descripción detallada, dada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, se puede entender mejor junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 representa los productos de degradación que se producen cuando la ivermectina se somete a degradación catalizada por una base.

La Fig. 2 representa los productos de degradación que se producen cuando la ivermectina se somete a degradación catalizada por ácido.

La Fig. 3 representa el perfil de la velocidad de la reacción de descomposición catalizada por el ácido y la base de la ivermectina.

La Fig. 4 representa la disminución de ivermectina en la formulación durante 18 meses cuando se almacena en condiciones de almacenamiento de 25 °C/60 % de humedad relativa.

La Fig. 5 representa la disminución de la ivermectina en la formulación durante 18 meses cuando se almacena en condiciones de almacenamiento a 30 °C/humedad relativa del 60 %.

**Descripción detallada de la invención**

**[0010]** La invención proporciona una premezcla para una alimentación para animales que presenta una vida útil prolongada, como se define anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas.

**[0011]** Las avermectinas y milbemicinas son susceptibles tanto a la degradación catalizada por un ácido como por una base. La lactona macrocíclica de todas las avermectinas tiene en el carbono 13 un sustituyente  $\alpha$ -L-oleandrosil- $\alpha$ -L-oleandrosiloxilo que es un 2-desoxi azúcar glucósido; y, como tal, es relativamente sensible a la

hidrólisis ácida o la alcoholisis. Una solución de ivermectina en metanol que contiene un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico al 1 % da fácilmente un buen rendimiento de la aglicona después de 16 a 24 horas a temperatura ambiente. Estos procedimientos producen fácilmente los monosacáridos de ivermectina y Avermectina B<sub>1</sub>, y la aglicona de ivermectina.

5 **[0012]** Además, los dos degradados, el 2-epímero y el isómero  $\Delta^{2,3}$  de avermectina y milbemicinas, se forman en presencia de una base. Por ejemplo, la disminución de la ivermectina como principio activo en las formulaciones de premezcla es causada por la formación del 2-epímero de degradación de ivermectina, que es un producto de la degradación catalizada por una base en la ivermectina. La Figura 1 ilustra los dos degradados, el 2-epímero y el isómero  $\Delta^{2,3}$ , que se forman en presencia de una base fuerte. La Figura 2 ilustra los dos degradados, el monosacárido y la aglicona, que se forman en presencia de un ácido fuerte. La Figura 3 ilustra el perfil de velocidad de la reacción de hidrólisis catalizada por ácidos y bases de la ivermectina.

15 **[0013]** La adición de una base orgánica o inorgánica a la formulación podría prevenir o disminuir la cantidad de degradaciones catalizadas por ácido de las avermectinas.

De manera similar, la adición de un ácido orgánico o inorgánico a la formulación podría evitar o disminuir la cantidad de degradaciones catalizadas por bases de las avermectinas. La modificación en la cantidad del ácido orgánico ya presente en el excipiente de la presente formulación es un objeto de esta presente invención. De este modo, ventajosamente, la invención proporciona un pienso o una formulación de tipo pienso de premezcla estabilizada en el tratamiento o profilaxis de parásitos en mamíferos, y en particular cerdos y caballos con una vida útil prolongada, disminuyendo o impidiendo la degradación del principio activo debido a la modificación de la cantidad del estabilizante ya existente en la formulación que ajustaría el pH de la formulación de la premezcla a un intervalo de 4 a 6. En particular, la modificación en la cantidad del estabilizante existente en la formulación comprende un pequeño aumento en la cantidad de dicho estabilizante en la formulación. Ha sido inesperado que pequeños aumentos puedan lograr estos resultados.

**[0014]** El estabilizante utilizado en la presente invención es ácido cítrico anhidro.

30 **[0015]** Los antioxidantes utilizados en esta invención son bien conocidos en la técnica e incluyen hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, galato de propilo, tiosulfato sódico o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, los antioxidantes y/o estabilizantes usados en esta invención se solubilizan en disolventes orgánicos adecuados, bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero están limitados a, alcoholes de cadena lineal o ramificada tales como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol butílico, alcohol isopropílico y similares, otros disolventes incluyen, sin limitación, bencilbenzoato, Crodamol, migliol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, glicerol formal, N-metilpirrolidona, sorbitol, pentaretriol y similares.

40 **[0016]** La determinación de una cantidad de estabilizante eficaz para disminuir o prevenir la degradación catalizada por ácido o base que eleva el intervalo de pH de la presente formulación de premezcla a un pH de 4 a 6, preferiblemente a un pH de 5, y por lo tanto extiende la vida útil del producto de seis a veinticuatro meses, más preferiblemente de nueve a dieciocho meses y lo más preferiblemente de nueve a doce meses, se hace incrementando una pequeña cantidad de estabilizantes además de la cantidad normalmente añadida en la técnica. Las comparaciones se hacen con respecto a la premezcla IVOMECS®. Las cantidades preferidas del estabilizante oscilan del 0,3 al 1,2 % (p/p). Más preferiblemente, la cantidad incrementada de estabilizante es del 0,4 al 0,5 % (p/p).

50 **[0017]** Esta invención incluye todos los derivados de avermectina conocidos en la técnica. Las preparaciones de pienso o formulaciones de tipo pienso de premezcla estabilizada especialmente preferidas que comprenden derivados de avermectina o milbemicina incluyen, sin limitación, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selemectina e ivermectina.

**[0018]** Preferiblemente, la premezcla de la presente invención es para un pienso porcino o un pienso para caballos.

55 **[0019]** En una realización más preferida, la presente invención proporciona un pienso o una formulación de tipo pienso de premezcla estabilizada para el tratamiento o la profilaxis de la infestación de parásitos en cerdos y caballos con una vida útil prolongada que comprende:

60 (a) el 0,62 % (p/p) de ivermectina,

(b) un excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable que consiste en:

(i) el 8,00 % (p/p) de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40;

- (ii) el 20,80 % (p/p) de monoglicéridos destilados;  
 (iii) el 0,13 % (p/p) de hidroxianisol butilado, galato de propilo y el 0,02 % (p/p) de ácido cítrico anhidro en el 0,35 % (p/p) de propilenglicol  
 (iv) el 69,6 % (p/p) de mazorcas de maíz molidas finas; y

(c) el 0,48 % (p/p) de aumento de ácido cítrico anhidro.

**[0020]** El término "excipiente" contempla todos los principios en la formulación que no son parte de los principios activos. Un excipiente puede incluir, pero no se limita a, disolventes, ceras, antioxidantes, estabilizantes, solubilizantes, vehículos líquidos o sólidos, agentes antiaglutinantes y similares.

**[0021]** Además, los compuestos de la presente invención se administran a través de un pienso para animales, por lo tanto, se dispersan íntimamente en el pienso o se usan como aderezo o en forma de gránulos que a continuación pueden añadirse al pienso final u opcionalmente se pueden introducir por separado.

**[0022]** Cuando los compuestos descritos en este documento se administran como componentes del pienso para animales, o se disuelven o suspenden en el agua para beber, se proporcionan composiciones en las que los compuestos activos están íntimamente dispersos en un vehículo o diluyente inerte. Vehículo inerte significa uno que no reaccionará con el agente antiparasitario y que puede administrarse de forma segura a los animales. Preferiblemente, un vehículo para administración de alimentos es uno que es, o puede ser, un ingrediente de la ración del animal.

**[0023]** Las composiciones adecuadas incluyen premezclas de piensos o suplementos en los que los presentes compuestos están presentes en cantidades relativamente grandes y que son adecuados para la alimentación directa del animal o para la adición directamente al pienso o después de una etapa intermedia de dilución o mezcla. Los vehículos o diluyentes típicos adecuados para dichas composiciones incluyen, por ejemplo, granos secos de destiladores, harina de maíz, harina de cítricos, residuos de fermentación, cáscaras de ostra molidas, cáscaras de trigo, solubles de melaza, harina de mazorca de maíz, harina de judías comestible, sémola de soja, piedra caliza triturada y similares. Los compuestos de la presente invención se dispersan íntimamente en todo el vehículo por métodos tales como trituración, agitación, molienda o volteo.

**[0024]** Los compuestos de IGR que se pueden usar en la formulación de la presente invención incluyen compuestos que imitan las hormonas juveniles y los inhibidores de la síntesis de quitina, que incluyen mepreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, lufenurón, 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)) fenilurea y novalurón, que tienen un efecto ovicida y/o larvicida en las etapas inmaduras de varios ectoparásitos. Se hace referencia a la Patente de Estados Unidos n.º 5.439.924, FR-A-2.713.889 y las Patentes de Estados Unidos n.º 6.797.724, 6.685.954, 6.413.542, 6.096.329, como IGR que pueden ser útiles en la práctica de la presente invención.

**[0025]** Las ceras en la presente invención se usan para proteger el principio activo. La cera se selecciona entre monoglicéridos destilados, tribehenato de glicerol, trimiristato de glicerilo y coco-glicéridos hidrogenados.

**[0026]** Se puede preparar una gran cantidad de tensioactivos de diferentes grados de hidrofobicidad o hidrofiliidad por reacción de alcoholes o polialcoholes con una variedad de aceites naturales y/o hidrogenados. El tensioactivo de la presente invención se selecciona entre glicéridos de maíz PEG-60 (Crovol M70), aceite de almendra PEG-60 (Crovol A70), aceite de almendra de palma PEG-40 (Crovol PK70), aceite de ricino PEG-50 (Emalex C-50), aceite de ricino PEG-60 y aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40.

**[0027]** El siguiente ejemplo pretende ilustrar la preparación de las composiciones de la invención.

## EJEMPLO

### Ejemplo 1

#### Preparación del pienso de premezcla estabilizada que comprende ivermectina como principio activo:

**[0028]** El aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 se calentó a 75-85 °C. Mientras se mantenía esta temperatura, se le añadieron monoglicéridos destilados. Una vez que se logró una solución homogénea, se añadieron BHA, galato de n-propilo, ácido cítrico anhidro y propilenglicol a la mezcla, seguido de la adición de ivermectina. La temperatura de la solución se mantuvo entonces a 75-85 °C. En un mezclador de tamaño adecuado, se cargaron mazorcas de maíz molidas finas y con agitación continua la temperatura se elevó a 75-85 °C. La solución de ivermectina caliente se transfirió a continuación a las mazorcas de maíz calentadas, y la mezcla se mezcló hasta que se volvió homogénea. El recipiente a continuación se enfrió con agitación continua hasta que la temperatura del producto estuvo por debajo de 40 °C.

**Tabla I: Cantidad de principios utilizados para preparar la formulación de premezcla de la presente invención:**

PRINCIPIO	COMPOSICIÓN (% p/p)
Ivermectina	0,62
Aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40	8,00
Monoglicéridos destilados	20,80
Hidroxianisol butilado	0,10
Galato de propilo	0,03
Ácido cítrico anhidro	0,02
Propilenglicol	0,35
Ácido cítrico anhidro adicional	0,48
Mazorcas de maíz molidas	QS 100

5 **[0029]** La evaluación de los estudios de estabilidad para el producto (Tabla I) sin adición de ácido cítrico reveló que el Ensayo de ivermectina disminuyó constantemente con el tiempo, cuando se almacenó bajo la VICH (Cooperación Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Veterinarios, **GL3, mayo de 1999, las condiciones son 25 °C/60 % de HR, 30 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR**). Los datos recopilados después de 9 meses de estudio de estabilidad para el producto con la adición de una mayor cantidad de  
10 ácido cítrico (0,48 %) demostraron una mejor estabilidad. Los resultados se muestran en la Tabla II.

**Tabla II: Comparación de la estabilidad de ivermectina a diferentes temperaturas y humedades relativas sin y con adición de ácido cítrico incrementado, durante un período de 9 meses**

Sin			Con				
Adición de ácido cítrico incrementado			Adición de ácido cítrico incrementado				
N.º de ensayo	Tiempo, meses	Ensayo de Ivermectina (promedio) 25 °C/60 % de HR		Tiempo, meses	Ensayo de Ivermectina (promedio)		
					25 °C/60 % de HR	30 °C/60 % de HR	40 °C/60 % de HR
1	0	99,0		0	101,4	101,4	101,4
	1	98,7		-	-	-	-
	3	97,9		3	101,2	99,9	98,9
	6	98,7		6	104,5	100,6	96,2
				9	104,3	100,2	-
2	0	100,8		0	100,9	100,9	100,9
	3	99,8		3	101,6	100,9	98,6
	6	97,4		6	101,8	101,3	97,4
	8	97,7		9	103,5	99,0	-
	12	98,5					
3	0	99,2		0	101,0	101,0	101,0
	13	97,4		3	101,9	102,5	100,1
	19	95,5		6	105,0	103,1	98,4
	24	93,0		9	100,1	101,3	
	29	92,4					
4	0	98,3					
	13	97,2					
	19	95,7					
	24	92,0					
	29	92,5					

	0	98,2		
5	13	98,2		
	24	96,8		

5 **[0030]** La Tabla III proporciona una comparación de los porcentajes de los degradados de ivermectina e ivermectina durante un período de un (1) mes, bajo diversas condiciones de almacenamiento, cuando se agregan diferentes porcentajes de ácido cítrico anhidro adicional a la formulación (Tabla I) que ya contiene 0,02 % de ácido cítrico anhidro.

**Tabla III: Comparación del % de ivermectina y % de degradados, 1 mes, condiciones variables**

N.º de ensayo	% de ácido cítrico añadido	Condiciones de almacenamiento	% Ivermectina	% 2-epímero	Monosacárido
1	0,28	5 °C	0,59	0	0,10
		40 °C/75 % de HR	0,55	0,17	0,13
		50 °C/amb	0,59	0,29	0,13
2	0,38	5 °C	0,55	0	0,13
		40 °C/75 % de HR	0,53	0,15	0,17
		50 °C/amb	0,56	0,26	0,17
3	0,3	5 °C	0,57	0	0,17
		40 °C/75 % de HR	0,55	0,14	0,19
		50 °C/amb	0,58	0,24	0,23
4	0,48	5 °C	0,58	0	0,23
		40 °C/75 % de HR	0,56	0,12	0,26
5	0,73	5 °C	0,57	0	0,17
		40 °C/75 % de HR	0,55	0,14	0,19
		50 °C/amb	0,58	0,24	0,23

\* Hr: humedad relativa \* Amb: temperatura ambiente

10 **[0031]** La Tabla IV proporciona una comparación de los porcentajes de ivermectina (declaración de etiqueta) y degradados de ivermectina en la formulación anterior (Tabla I) hasta 18 meses en 3 ensayos diferentes donde la cantidad total de ácido cítrico en la formulación es del 0,6 %.

Tabla IV: Comparación del % de ivermectina y degradados hasta 18 meses, 3 ensayos, 0,6 % de ácido cítrico

ENSAYO N.º 1		Sustancias relacionadas con la ivermectina				
Condiciones de almacenamiento	Tiempo de (Meses)	Ensayo (Ivermectina)	Sustancias relacionadas con la ivermectina			
		95,0-105,0 % de lo reclamado en la etiqueta	Max, total H <sub>2</sub> B <sub>1a</sub> (delta)2,3 + H <sub>4</sub> B <sub>1a</sub> isómeros	Max, 1,0 % Aglicona	Max, 1,0 % Mono-sacárido	Max, 5 % degradados totales
		0,6 % de lo reclamado en la etiqueta (p/p)	Max, 2,5 %	Max, 1,0 %		Max, 1,0 % sin especificar (cada uno)
25 °C/60 % de HR						
	3	101,2 - 101,1	1,85	0	0,1	Max 0,3 %
	6	104,7- 104,3	1,8	0	0,15	Max 0,3 %
	9	101,1 - 101,4	1,8	0,1	0,2	Max 0,3 %
	12	96,3- 99,4	1,8	0,15	0	Max 0,4 %
	18	100,2 - 99,9	1,8	0,2	0,2	Max 0,5 %
30 °C/60 % de HR						
	3	99,3- 100,4	1,8	0	0,15	Max 0,3 %
	6	101,0- 100,2	1,8	0,2	0	Max 0,3 %
	9	100,6- 99,7	1,9	0,3	0,2	Max 0,3 %
	12	96,4- 98,5	1,8	0,4	0	Max 0,3 %
	18	97,5- 98,3	1,9	0,6	0,3	Max 0,5 %



40 °C/75 % de HR							
3	99,5- 98,2	1,8	0,3	0,2	0,2	Max 0,3 %	2,7
6	96,4- 96,0	1,85	0,8	0	0,4	Max 0,3 %	3,9

ENSAYO N.º 2									
Sustancias relacionadas con la ivermectina									
Condiciones almacenamiento	deTiempo (Meses)	Ensayo (Ivermectina)	Max, total H <sub>2</sub> B <sub>1a</sub> (delta)2,3 + H <sub>4</sub> B <sub>1a</sub> isómeros	Max, 1,0 % de lo reclamado en la etiqueta	Max, 2,5 % H <sub>2</sub> B <sub>1a</sub> (delta)2,3 + H <sub>4</sub> B <sub>1a</sub> isómeros	Max, 1,0 % Aglicona	Max, 1,0 % Monosacárido	Max, 1,0 % sin especificar (cada uno)	Max, 5 % degradados totales
25 °C/60 % de HR									
	3	101,8-101,3	1,8	0	0	0	0,1	Max 0,35 %	2,7
	6	101,8-101,8	1,8	0	0	0	0,15	Max 0,4 %	3,2
	9	103,3-103,6	1,8	0,1	0,1	0	0,15	Max 0,35 %	2,9
	12	99,3-98,5	1,7	0,15	0,15	0,1	0,2	Max 0,55 %	3,2
	18	98,9-98,8	1,8	0,2	0,2	0	0,25	Max 0,5 %	3,5
30 °C/60 % de HR									
	3	101,3-100,5	1,8	0	0	0	0,15	Max 0,35 %	2,7

	6	101,6-100,9	1,8	0,2	0	0,2	Max 0,35 %	3,0	
	9	98,9-99,1	1,8	0,3	0,1	0,2	Max 0,35 %	3,0	
	12	98,5-99,1	1,8	0,4	0	0,2	Max 0,5 %	3,5	
	18	97,7-98,2		0,6	0	0,3	Max 0,5 %	4,7	
40 °C/75 % de HR									
	3	98,6-98,6	1,8	0,35	0	0,2	Max 0,3 %	3,0	
	6	97,5-97,2	1,8	0,7	0	0,4	Max 0,4 %	3,9	
ENSAYO N.º 3									
Sustancias relacionadas con la ivermectina									
Condiciones almacenamiento	de Tiempo (Meses)	Ensayo (Ivermectina)		Max, total $H_2B_{1a}(\delta)2,3$ isómeros	Max, $H_4G_{1a}2$ epímero	Max, 1,0 % Aglicona	Max, 1,0 % Monosacárido	Max, 1,0 % especificar (cada uno)	Max, 5 % degradados sintotales
		95,0-105,0 % de lo reclamado en la etiqueta (p/p)	0,6 % de lo reclamado en la etiqueta (p/p)						
25 °C/60 % de HR									
	3	102,0-101,8	1,8	0	0	0,1	Max 0,3 %	2,7	
	6	105,0-105,3	1,8	0	0	0,15	Max 0,3 %	3,0	
	9	100,7-99,5	1,85	0	0	0,2	Max 0,3 %	2,7	
	12	101,4-102,1	1,8	0,1	0,1	0,15	Max 0,6 %	3,2	

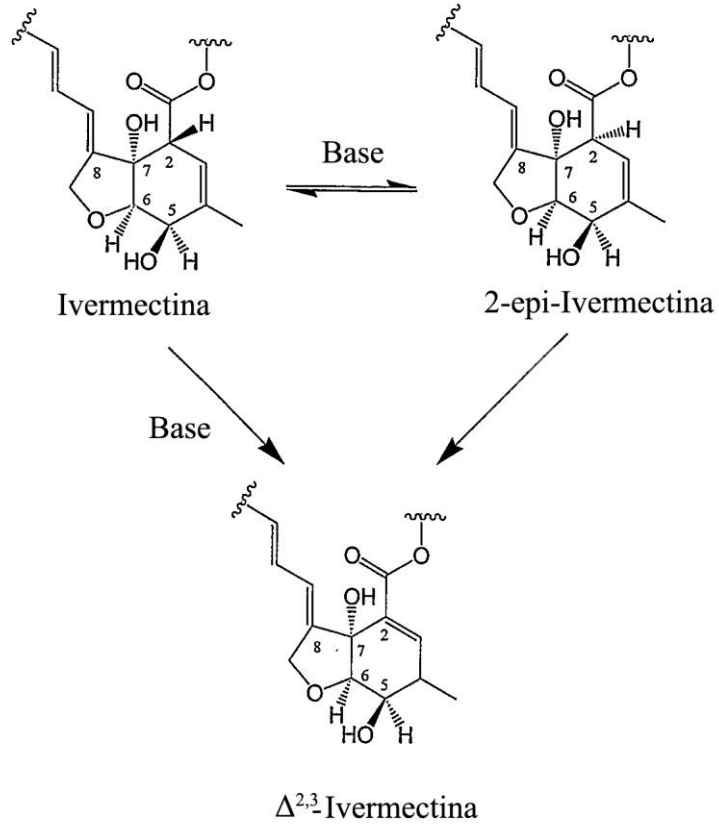
18	99,9-99,9	1,8	0,2	0	0,2	Max 0,5 %	3,5
30 °C/60 % de HR							
3	103,1-101,8	1,8	0	0	0,1	Max 0,3 %	3,0
6	102,6-103,6	1,8	0,1	0	0,2	Max 0,3 %	3,0
9	101,5-101,1	1,8	0,2	0,1	0,2	Max 0,3 %	2,7
12	99,9-100,6	1,8	0,3	0,1	0,2	Max 0,5 %	3,5
18	98,9-99,4	1,9	0,5	0	0,3	Max 0,5 %	4,7
40 °C/75 % de HR							
3	99,1-101,0	1,9	0,3	0	0,2	Max 0,3 %	3,0
6	98,7-98,1	1,9	0,6	0	0,4	Max 0,3 %	4,0

**[0032]** Estos resultados confirman el perfil de estabilidad mejorado de la presente invención con un resultado de ensayo de ivermectina medio muy superior al límite de especificación del 95 % después de 18 meses de almacenamiento a 25 °C/60 % de HR y 30 °C/60 % de HR. Además, la tasa de degradación de la ivermectina se controla mejor con una cantidad total de degradaciones por debajo del límite de especificación del 5 %, que es el nivel máximo de degradaciones permitido para esta invención y es la especificación actualmente aprobada en el período de validez.

**[0033]** Al aplicar un Modelo de Regresión Lineal a los datos mostrados en la Tabla IV y las Figuras 4 y 5, se obtiene la relación entre el contenido de Ivermectina (Y) y la vida útil del medicamento (X) expresada en Meses de la siguiente manera:  $Y = 101,4714 + (-9,789569E-02) X$  a 25 °C/60 % de humedad relativa e  $Y = 101,4181 + (-0,1805759) X$  a 30 °C/60 % de humedad relativa, respectivamente. Los gráficos en las Figuras 4 y 5 muestran que el contenido de ivermectina se mantiene muy por encima del límite del 95 %, que es la especificación aprobada actualmente a una vida útil incluso después de 24 meses.

**REIVINDICACIONES**

1. Una premezcla para un pienso para animales que presenta una vida útil prolongada que comprende:
- 5 a) del 0,04 al 5 % (p/p) de al menos un compuesto de avermectina;
- b) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende:
- i) del 5 al 15 % (p/p) de un tensioactivo en el que dicho tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, aceite de ricino PEG-50, glicérido de maíz PEG-60, aceite de almendra PEG-60, aceite de almendra de palma PEG-40 y aceite de maíz PEG-60;
- 10 ii) del 5 al 25 % (p/p) de una cera en la que dicha cera se selecciona del grupo que consiste en monoglicéridos destilados, tribehenato de glicerilo, trimiristato de glicerilo y coco-glicéridos hidrogenados;
- iii) del 0,1 al 2 % (p/p) de un antioxidante en el que dichos antioxidantes se seleccionan del grupo que consiste en
- 15 hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, galato de propilo, tiosulfato sódico y una mezcla de los mismos;
- iv) del 60 al 80 % (p/p) de un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en mazorcas de maíz molidas finas, piedra caliza triturada y granos secos;
- 20 c) un estabilizante farmacéuticamente aceptable en una cantidad efectiva para ajustar el pH de la formulación de premezcla en un intervalo de 4 a 6 para disminuir la descomposición catalizada por ácido o base del al menos un compuesto de avermectina, en el que dicho estabilizante es ácido cítrico anhidro presente en una cantidad del 0,3 al 1,5 % (p/p); y
- 25 d) opcionalmente, una cantidad efectiva de al menos un compuesto regulador del crecimiento de insectos seleccionado del grupo que consiste en mepreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, lufenurón, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)) fenilurea, novalurón y una mezcla de los mismos.
2. La premezcla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la avermectina se selecciona del grupo que
- 30 consiste en ivermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina y selamectina.
3. La premezcla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pH de la premezcla es 5.
4. La premezcla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la vida útil se extiende de 6 a 24 meses.
- 35 5. La premezcla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la vida útil se extiende de 9 a 18 meses.
6. La premezcla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad del estabilizante añadido está
- entre el 0,3 y el 1,2 % (p/p) o del 0,4 al 0,5 % (p/p).
- 40 7. La premezcla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pienso para animales es pienso porcino o pienso para caballos.



**FIGURA 1**

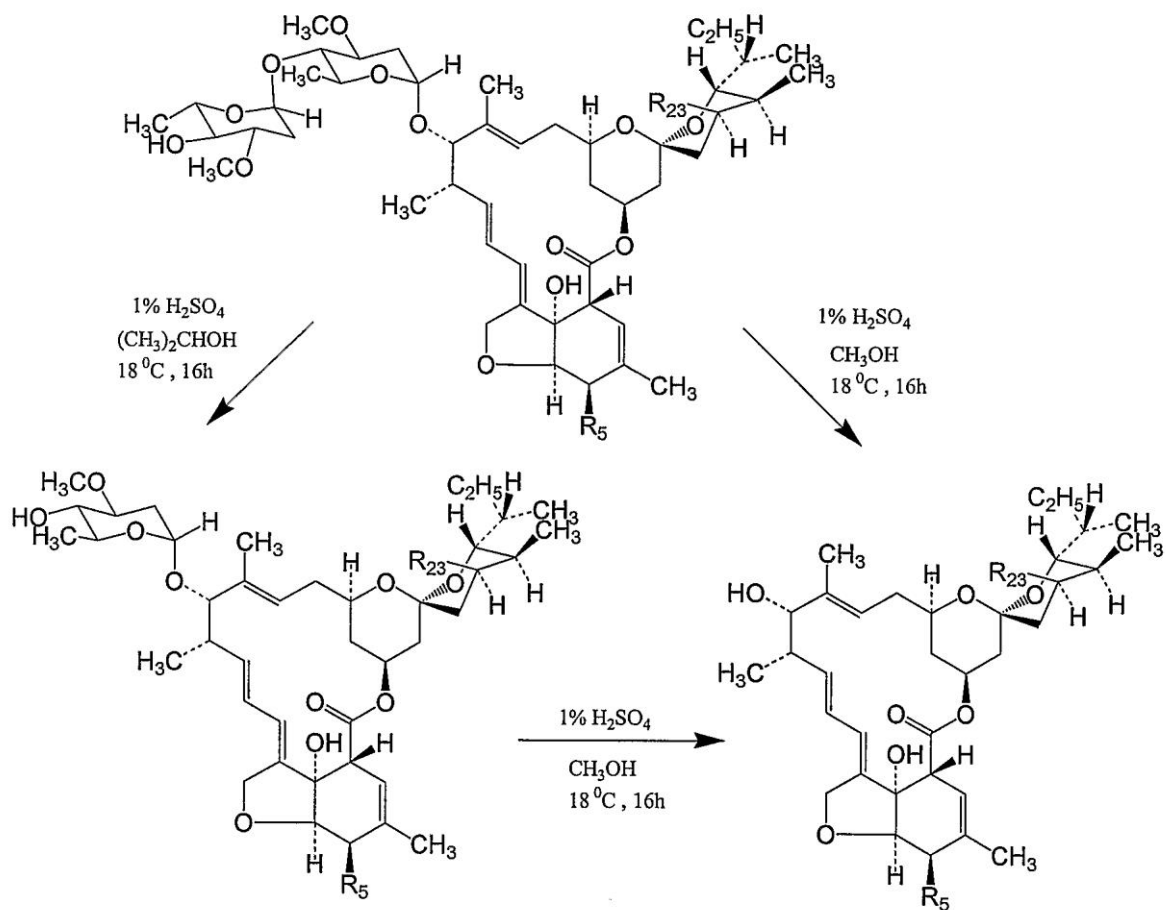


FIGURA 2

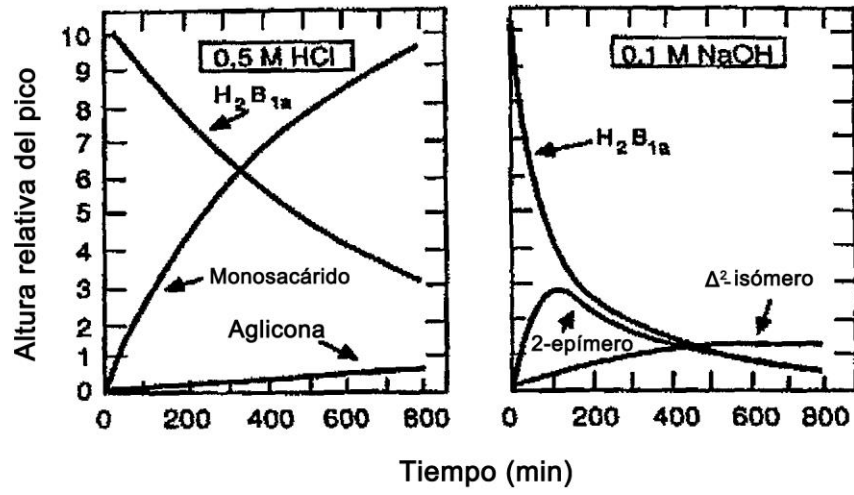
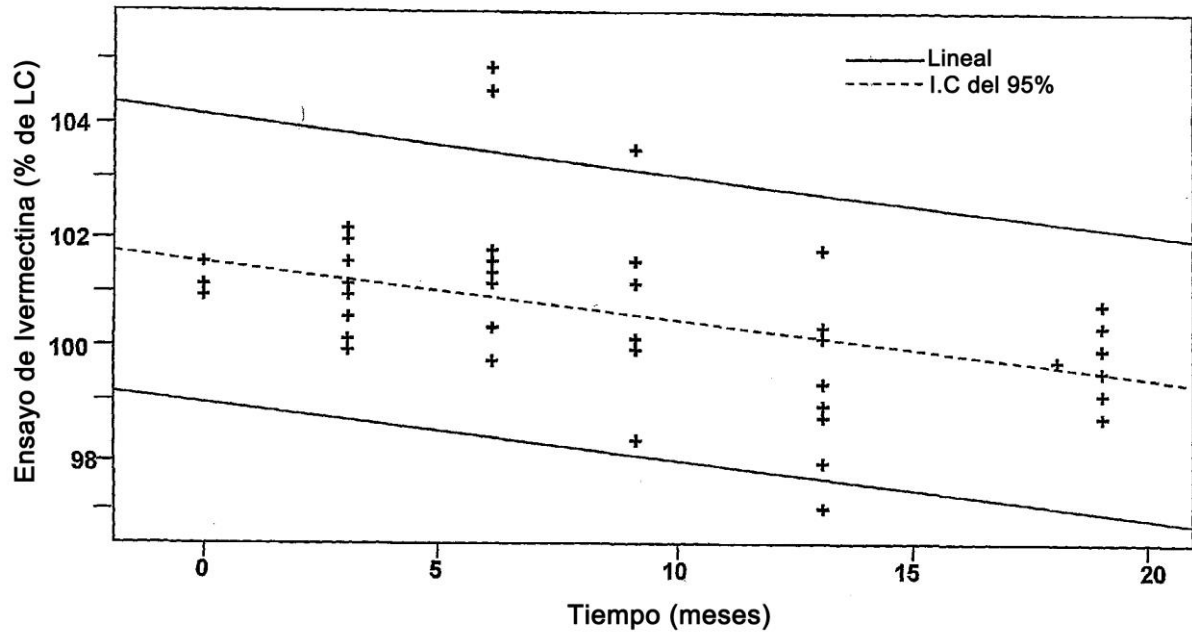
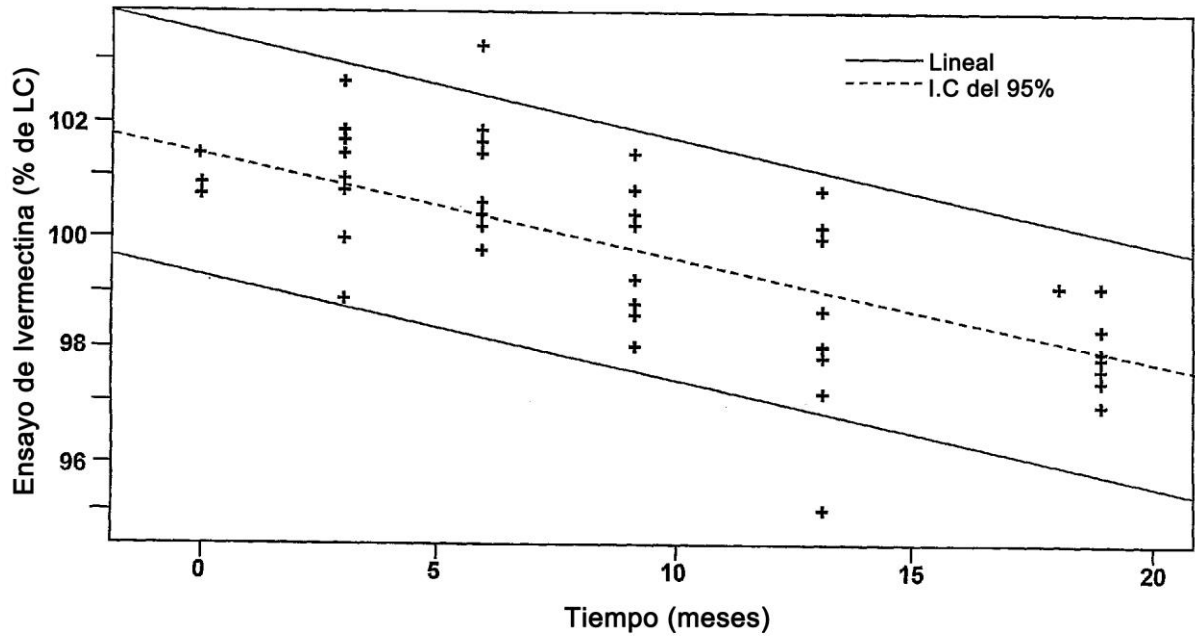


FIGURA 3





**Fig. 4**



**Fig. 5**