



23 APR 2012

2241

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134504-00005-0000

Fecha: 2012-04-25 11:01:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 44

Señor Jefe de la
 DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
 Superintendencia de Industria y Comercio
 E. S. D.

Código:

Expediente : 07 – 134504.
 Asunto: Solicitud patente FORMULACIONES INYECTABLES
 ANTIPARASITARIAS DE ACCIÓN PROLONGADA.
 Solicitante: Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.,
 Vecol S.A.

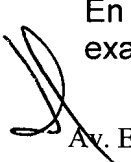
Yo, **JOSÉ ELÍAS BORRERO SOLANO**, mayor de edad, con domicilio y residencia en esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Representante Legal de la parte solicitante, atentamente me permito manifestar que dentro del término legal doy **RESPUESTA A LAS OBJECIONES ESTABLECIDAS** en el Oficio 01089 del 27 de enero de 2012, como sigue:

1. Sobre unas modificaciones en el texto de la solicitud:

Al revisar el texto de la descripción y las reivindicaciones, tal como fueron presentadas, y, teniendo en cuenta lo dictaminado por la examinadora, se realizan las siguientes modificaciones:

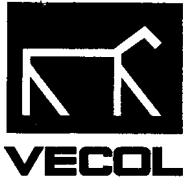
En el Capítulo Descriptivo: se corrigen unos errores materiales, relativos a los ejemplos incluidos; se añade, en cada uno de ellos, la equivalencia de las composiciones como porcentaje en peso sobre volumen o como porcentaje en volumen sobre volumen, según se aplica en el resto de la descripción y en las reivindicaciones. Esta modificación no implica nueva materia técnica, simplemente se trata de una conversión en la presentación de los resultados, para que sean consistentes con la presentación empleada en los demás apartados de la solicitud.

En el Capítulo Reivindicatorio: el Solicitante está de acuerdo con la examinadora en el sentido de que lo reclamado en las reivindicaciones 5 y 6


 Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.
 Av. Eldorado No. 82-93 PBX (571) 425 4800 Fax 425 4835 E-mail: vecol@vecol.com.co
 Bogotá D.C. - Colombia - Sur América



23 APR 2012



2241

cae dentro de las excepciones establecidas por el apartado d) del artículo 20 de la Decisión 486; en consecuencia, desiste de las reivindicaciones 5 y 6. De acuerdo con esta determinación, el Solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio -en sustitución del inicialmente presentado- compuesto por las cuatro primeras reivindicaciones del capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente. Esto, como se puede observar, no implica una ampliación de la materia técnica divulgada por la solicitud respecto a la redacción original.

2. Sobre algunas de las afirmaciones realizadas por la examinadora técnica:

En el Oficio n° 01089 del 27 de enero de 2012, la examinadora técnica sostiene, entre otras cosas, que el documento D1, correspondiente a la publicación WO0035445 del 22 de junio de 2000 «...se considera [como] el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición inyectable de doramectina de liberación prolongada, con propiedades beneficiosas como tolerabilidad en el sitio de la inyección, estabilidad en el almacenamiento, viscosidad aceptable, jeringabilidad en un amplio rango de temperaturas y buena biodisponibilidad, la cual [sic] comprende Doramectina 1-11% p/v, Aceite de castor 25%-80% v/v, Aceite de coco 20%-75% v/v, Oleato de etilo 20%-75% v/v y adicionalmente algún auxiliar de formulación (página 1, líneas 20-31 y reivindicación 1).»

El solicitante hace las siguientes precisiones: El estado de la técnica más cercano al divulgado en una solicitud no necesariamente es el representado por un documento en donde se mencionan concretamente algunas características [inyectabilidad, liberación prolongada, tolerabilidad, estabilidad, viscosidad, jeringabilidad, biodisponibilidad] de una composición, especialmente cuando tales características o «propiedades beneficiosas» no son mencionadas explícitamente dentro de las reivindicaciones de la solicitud en estudio.

Adicionalmente, el Solicitante observa que, en la reivindicación 1 del documento D1 se reclama una composición que contiene Doramectina, aceite de castor y una de las dos siguientes sustancias: Oleato de etilo o -se subraya que, en el contexto, este 'o' es excluyente- un aceite fraccionado de coco. Además, la composición de D1 puede contener auxiliares de composición. Entre los auxiliares de composición mencionados en D1, ver página 3, líneas 24 a 26, se incluyen explícitamente un antioxidante como el BHA (por sus siglas en inglés) y unas sustancias preservantes como el fenol.


 Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.
 Av. Eldorado No. 82-93 PBX (571) 425 4800 Fax 425 4835 E-mail: vecol@vecol.com.co
 Bogotá D.C. - Colombia - Sur América



23 APR 2012

2241

y el m-cresol. Entonces, resumiendo, en el documento D1 mencionan explícitamente **dos** de las **cinco** sustancias reclamadas explícitamente como componentes en la formulación de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio: Doramectina, Aceite de castor, Aceite de ajonjolí, N-metil-2-pirrolidona y acetato de dl-alfa-tocoferol (vitamina E).

La examinadora, además, afirma, en el folio 43, que «La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación de D1 consiste en que la formulación de la presente solicitud contiene aceite de ajonjolí, N-metil-2-pirrolidona y vitamina E acetato». El Solicitante discrepa, no sólo porque no es apropiado hablar de «la diferencia» cuando hay tres sustancias implicadas, diferentes, adicionales; sino porque, adicionalmente, para llegar a lo reclamado en la reivindicación 1 a partir de lo divulgado en D1 habría que suprimir u omitir el Oleato de etilo, el aceite fraccionado de coco y, eventualmente, los auxiliares de composición. Se concluye, aquí, que no se puede hablar entonces de «la diferencia» sino de 'las diferencias' entre las enseñanzas de uno y otro documento.

En el mismo folio 43, la examinadora también afirma: «...el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación inyectable de liberación prolongada revelada en D1 para obtener una formulación alternativa». Esto es simplificar demasiado... lo mismo se podría decir, cambiando lo que haya que cambiar, de prácticamente cualquier solicitud de patente. En esta afirmación bajo análisis se da por supuesto que las afirmaciones que la preceden son ciertas, inobjectables, lo cual, como se ha podido observar, no es el caso.

3. Sobre el nivel inventivo del objeto de la presente solicitud.

Como se deduce de lo dicho arriba, para llegar a la formulación reclamada en la reivindicación 1, a partir de las enseñanzas del documento D1, una persona del nivel medio en la técnica tendría que, por alguna razón -aspecto sobre el cual la examinadora técnica guarda prudente silencio-, sustituir el Oleato de etilo y [en este caso sí es incluyente] el aceite fraccionado de coco [**dos sustancias**] por Aceite de ajonjolí, N-metil-2-pirrolidona y acetato de dl-alfa-tocoferol (vitamina E) [**tres sustancias**]. Esto, sin considerar las concentraciones implicadas.

No obstante, la examinadora afirma [ver folio 43]: «...la utilización de N-metilpirrolidona [sic] como agente útil para disolver avermectinas ya había sido revelada previamente en D3, el cual revela una formulación que contiene una avermectina en concentración 0.1-15% p/v (página 5, líneas 6-



Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.

Av. Eldorado No. 82-93 PBX (571) 425 4800 Fax 425 4835 E-mail: vecol@vecol.com.co
Bogotá D.C. - Colombia - Sur América





23 APR 2012

2241

10) y opcionalmente un agente estabilizante como el acetato de vitamina E en concentraciones 0.005-15% p/v (página 6, líneas 24-31).» Se aclara que el calificativo *previamente* que aparece en esta afirmación, es aplicable respecto a la solicitud en estudio, no respecto a D1.

Aquí, el Solicitante precisa: En D3, página 5, líneas 6 a 10, se enseña una formulación que contiene entre 0,1% y 15% p/v de un agente *parasitocida* -no necesariamente una *avermectina*, como insinúa la examinadora-; además, en la misma página 5, líneas 17 a 19, D3 revela que *Si el solvente de pirrolidona escogido es N-metil-2-pirrolidona, la formulación parasitocida de la presente invención preferiblemente puede incluir entre aproximadamente 5% y 90% p/v de N-metil-2-pirrolidona*. En D3 no se menciona específicamente una asociación entre la Doramectina y la N-metil-2-pirrolidona; esto es especialmente significativo cuando en las líneas 11 a 16, que preceden inmediatamente al apartado al que se hace referencia aquí, se mencionan el *closantel* y la *ivermectina*, no la Doramectina.

En D3, página 6, líneas 24 a 31 se enseña: *Si el acetato de vitamina E es escogido como un estabilizante para la formulación, la formulación parasitocida de la presente invención puede incluir preferible y aproximadamente entre el 0,05% y el 5% p/v de acetato de vitamina E. Más preferiblemente, puede incluir entre aproximadamente el 0,5% y el 1,5% p/v de acetato de vitamina E. Y, aún más preferiblemente, puede incluir aproximadamente 1% p/v de acetato de vitamina E.*

Si se emplea un estabilizante distinto a la vitamina B₁₂ o al acetato de vitamina E en la formulación, la formulación de la presente invención preferiblemente puede incluir aproximadamente entre el 0,005% y el 15% p/v de estabilizante.

De lo anterior, se deduce que no es cierta la afirmación de la examinadora relativa a que «el acetato de vitamina E [se encuentra] en concentraciones 0.005-15% p/v» dado que la concentración mínima de acetato de vitamina E mencionada en D3 es del 0,05% no del 0,005% p/v.

Por lo demás, yendo al fondo del asunto, en la formulación de D3, el acetato de vitamina E es una sustancia opcional, no esencial, como se establece claramente en la misma página 6, líneas 9 a 19. Además, de nuevo, en D3 no se señala la combinación específica del acetato de vitamina E con la Doramectina. El solicitante subraya entonces que, en la formulación reclamada en la reivindicación 1, el acetato de vitamina E es un componente esencial de la formulación.

Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.

Av. Eldorado No. 82-93 PBX (571) 425 4800 Fax 425 4835 E-mail: vecol@vecol.com.co
Bogotá D.C. - Colombia - Sur América

23 APR 2012



2241

La examinadora, hasta el momento, ha fallado en demostrar: **1)** que la omisión [o, si se quiere, la sustitución] del Oleato de etilo y del Aceite fraccionado de coco incluidos en D1 como esenciales de la formulación es el resultado de una actividad rutinaria, carente de nivel inventivo; y, **2)** que tanto la inclusión de la N-metil-2-pirrolidona como la inclusión del acetato de vitamina E **simultáneamente** dentro de la formulación establecida en D1 es el resultado de una combinación evidente para una persona del nivel medio en la técnica.

La examinadora, en el folio 43 hace la siguiente afirmación: «teniendo en cuenta que el cambio del aceite de coco [sic] por aceite de ajonjolí no se considera que genere algún efecto sorprendente o requiera de actividad inventiva porque D1 ya revelaba que existen formulaciones que contienen aceite de sésamo o ajonjolí (página 1, líneas 10-11), y más aún cuando es del conocimiento de una persona del nivel medio versada en la materia que las avermectinas producen formulaciones inyectables de liberación lenta cuando son formuladas en vehículos oleosos. Por lo cual, ante la falta de evidencia de un efecto sorprendente o ventaja de la formulación reclamada frente a las reveladas previamente (D1 y D3), se considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo». Afirmación que, de alguna manera, afecta lo dicho por el Solicitante en el punto **1)** del párrafo inmediatamente anterior. Al respecto, habría que señalar que en la presente solicitud no se trata de un simple cambio del aceite fraccionado de coco (D1) por aceite de ajonjolí, porque, además del *aceite fraccionado de coco*, D1 también menciona al *Oleato de etilo* como componente de la formulación y porque, además del *aceite de ajonjolí*, la presente solicitud incluye tanto la *N-metil-2-pirrolidona* como el *acetato de vitamina E*. En los términos de la examinadora, en esta solicitud se *cambiaron* tanto el *aceite fraccionado de coco* como el *Oleato de etilo* [**dos sustancias**] por *aceite de ajonjolí*, *N-metil-2-pirrolidona* y *acetato de vitamina E* [**tres sustancias**]. Ninguno de los documentos citados por la examinadora: ni D1, ni D3, como tampoco la bibliografía mencionada en el pie de página del folio 43 insinúa alguna razón para hacer algo así.

En el estudio de la presente solicitud habría que tener presente que, para llegar a lo reclamado en la reivindicación 1 -a partir de las enseñanzas de D1- una persona del nivel medio tendría que -por alguna razón- omitir o sustituir tanto el aceite fraccionado de coco como el oleato de etilo y los eventuales auxiliares que se mencionan en la reivindicación 1 de D1; además, dicha persona del nivel medio tendría que hacer una selección dentro de las múltiples composiciones generales que se mencionan en D3, para referirse específicamente a la Doramectina que forma parte de la

Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.

Av. Eldorado No. 82-93 PBX (571) 425 4800 Fax 425 4835 E-mail: vecol@vecol.com.co
Bogotá D.C. - Colombia - Sur América



23 APR 2012

2241

formulación reclamada en la reivindicación 1 y -adicionalmente- tendría que llegar a establecer las concentraciones adecuadas de cada una de las **cinco** sustancias especificadas en la reivindicación 1. Nada, dentro de los documentos D1 o D3 da alguna indicación en estos sentidos, en ninguno de los dos documentos citados se insinúa más de una de las operaciones subrayadas arriba: la de seleccionar la Doramectina, pero no necesariamente en combinación con las cuatro restantes sustancias reclamadas como esenciales por el solicitante en la reivindicación 1. Estos son claros indicios de actividad inventiva.

Para mayor abundamiento, el hecho de que en D3 se enseñen composiciones que únicamente tienen un agente parasitocida, un solvente de pirrolidona y un solvente que forme "puente" entre los dos primeros como sustancias esenciales de la invención [ver reivindicación 1]; el hecho de que este último solvente se deba escoger de entre el grupo compuesto por el éter monobutilo del dietilen glicol, el benzoato bencílico, el alcohol isopropílico, los xilenos o cualquier combinación de estas sustancias [ver reivindicación 12]; y, el hecho de que sólo hasta la reivindicación 18 se mencione por primera vez un *estabilizante* [el acetato de vitamina E, según la reivindicación 19] que, además, debe estar acompañado de un *agente de solubilidad* [mencionado por primera vez en la reivindicación 15] seleccionado del grupo de sustancias compuesto por una mezcla de ácidos caprílicos y ésteres, oleato de etilo, propilen glicol y aceite de maní (*arachis oil, peanut oil*) o cualquiera de sus combinaciones [ver reivindicación 16]; implica que la labor de la persona del nivel medio consistente en: **1)** escoger la Doramectina como parasitocida [documento D1]; **2)** añadirle aceite castor [documento D1]; **3)** suprimir -o sustituir, según se mire- el oleato de etilo y el aceite fraccionado de coco [documento D1]; **4)** añadir el aceite de ajonjolí [o sésamo -a partir de los conocimientos normales de la persona del nivel medio-]; **5)** añadir la N-metil-2-pirrolidona [documento D3]; y, **6)** añadir el acetato de vitamina E; sea un procedimiento complejo, no evidente, alejado de las rutinas normales de laboratorio, sólo posible con la ayuda de una actividad inventiva.

Resumiendo, el Solicitante considera que pasar desde una formulación con tres -o eventualmente cuatro- sustancias componentes [documento D1] hasta una formulación con cinco componentes -la reclamada en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio- no sería la dirección que escogería una persona del nivel medio en la técnica, para quien lo obvio sería simplificar, no volver más compleja la formulación. Un análisis similar habría que hacer si se parte de lo revelado en D3, desechando, en este caso, tanto el *solvente 'puente'* como el *agente de solubilidad* que son requeridos para introducir el acetato de vitamina E. Todo esto, sin tomar en consideración la determinación de las concentraciones de cada una de las sustancias implicadas, pues, como se ha

Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.
Av. Eldorado No. 82-93 PBX (571) 425 4800 Fax 425 4835 E-mail: vecol@vecol.com.co
Bogotá D.C. - Colombia - Sur América



23 APR 2012

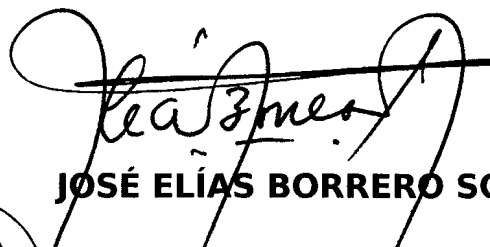
2241

establecido, ninguno de los documentos del estado de la técnica revela la formulación con las cinco sustancias aplicadas simultáneamente y el establecimiento de dichas concentraciones requeriría un esfuerzo adicional. Todo esto señala entonces hacia la existencia de una actividad inventiva asociada a la formulación reclamada en las reivindicaciones 1 a 4. Se señala aquí, incidentalmente, por último, que la examinadora no se pronunció sobre la patentabilidad de las reivindicaciones 2 a 4 que, junto con la reivindicación 1 objetada, forman el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud a la vez que dependen explícitamente de ella.

4. Solicitud de nuevo examen

Atentamente solicito que se conceda la patente, dado que la invención cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, o, en subsidio, se revise la solicitud a la luz de las anteriores argumentaciones para que, en el caso de que se halle alguna nueva objeción, se me comunique oportunamente, de acuerdo con lo dispuesto en el segundo párrafo del Art. 45 D486.

Cordialmente,



JOSÉ ELÍAS BORRERO SOLANO
CC 17.154.355

ANEXOS: Un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo capítulo reivindicatorio en sustitución de los originalmente presentados; una copia informal de la publicación WO 00200035445 A1 (señalada por la examinadora como D1) y una copia informal de la publicación WO 002001060380 A1 (señalada por la examinadora como D3).

Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A.
Av. Eldorado No. 82-93 PBX (571) 425 4800 Fax 425 4835 E-mail: vecol@vecol.com.co
Bogotá D.C. - Colombia - Sur América

FORMULACIONES INYECTABLES ANTIPARASITARIAS DE DORAMECTINA DE ACCION PROLONGADA

1. RESUMEN CON EL OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVERSIÓN

La finalidad de la presente solicitud proporciona formulaciones con Doramectina las cuales tiene larga acción "in vivo" es decir, a su actividad antiparasitaria puede permanecer entre tres (3) y seis (6) meses una vez se ha inyectado el producto en los animales tratados; además de características fisicoquímicas de gran beneficio. Por ejemplo, la baja irritación en el sitio de inyección, estabilidad del producto final cerca de tres (3) años, viscosidad apropiada para el uso al cual esta destinada, se conserva la jerigabilidad aún en condiciones de ambiente fríos y un buen desempeño en la disponibilidad del ingrediente Farmacéutico Activo (IFA).

De acuerdo con la invención se diseñaron formulaciones con concentraciones del IFA Doramectina entre 0,5% y 5% p/v en sistema consolvente cuaternario que comprende aceite de ricino entre el 1% y v/v y el 20% v/v; aceite de ajonjolí entre el 30 – 75% v/v; N-Metil-2-Pirrolidona entre el 10-75% v/v; y DL-Alfa Tocoferol entre el 5% v/v y el 25% v/v.

2. DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención corresponde a formulaciones de acción prolongada de antiparasitarios que contienen Doramectina para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea o intramuscular en animales, tales como bovinos, ovinos, porciones, etc. Y que son útiles en el tratamiento de condiciones sanitarias deficientes causadas por endoparásitos y/o ectoparásitos.

La Doramectina, el ingrediente Farmacéutico Activo del DORAGÁN® es un potente parasitocida con una baja solubilidad en agua; la Doramectina es eficaz en el tratamiento de los parásitos como lo menciona la literatura científica, incorporados por referencia en este documento en su totalidad. Esos parásitos pueden afectar adversamente la ganancia de peso y sanidad de los animales en la literatura y en algunas patentes muchas formulaciones inyectables de Doramectina de larga acción en vehículos hidrofóbicos. Por ejemplo, se han patentado formulas de Doramectina en diferentes concentraciones con excipientes que comprenden

mezclas de uno o más combinaciones de los siguientes vehículos: aceite de castor hidrogenado, aceite de sésamo o ajonjolí, oleato de etilo, triacetina.

La formula de VECOL contiene aceite de castor y aceite de ajonjolí sin hidrogenar y además vitamina E y N-Metil-2-Pirrolidona, para estabilizar el sistema cosolvente que garantice no solo la estabilidad fisicoquímica de la molécula sino su biodisponibilidad y consecuentemente se efectividad.

3. DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El aceite de ricino, también conocido como aceite de castor o aceite de higuera, es el aceite fijo obtenido de la semilla de *Ricinus communis* L. (fam. Euphorbiaceae). El aceite consistente de triglicéridos de ácidos grasos. Los ácidos grasos que contienen el aceite de ricino consisten en 88-90% de ácido ricinoleico. 4-5% de ácido linoleico, 2-3% de ácido oleico, 1% de ácido hidroxiesteárico y trazas de otros ácidos grasos (Blinder et al. 1962). Es un líquido desde ligeramente amarillo hasta amarillo, es viscoso en frío y cumple con las especificaciones de la USP 29.

El aceite de ricino es un producto que forma parte de la fabricación de plásticos, lacas, pinturas, lubricantes y cosméticos. Antiguamente se utilizó como combustible. Actualmente se perfila como principal insumo para la elaboración de biodiesel (biocombustible).

Formulaciones inyectables con base en aceite de ricino o aceite de castor se han comercializado en otros medicamentos de uso veterinario como por ejemplo, Ivermectina 3.15%.

El aceite de ajonjolí conocido como aceite de sésamo es el aceite fijo refinado obtenido a partir de las semillas de *Sesamum Indicum* Linneo (Fam. Pedaliaceae) o sus variedades de cultivo. Es un líquido oleoso amarillo pálido. Prácticamente inodoro y de sabor suave. Poco soluble en alcohol. Miscible con éter, cloroformo, éter de petróleo y disulfuro de carbono. Se debe conservar en envases de cierre perfecto, resistentes a la luz. Evitar la exposición al calor excesivo. Presenta una densidad relativa entre 20°C y 25°C. Los ácidos grasos libres presentes en 10g requiere para su neutralización no más de 2,0 ml de hidróxido de sodio 0.020 N. El índice de yodo está entre 103 y 116 el índice de Saponificación entre 188 y 195. Materia insaponificable no más de 1.5%.

La N-Metil-2-Pirrolidona (CAS Number: 872-50-4). Es un líquido incoloro a ligeramente amarillento., con punto de ebullición 202°C, punto de fusión 4-7°C,

punto de inflamación 36°C, gravedad específica (25°C) 1.027, viscosidad 1.65 mPas, amplio espectro de solubilización de medicamentos para evaluaciones pre-clínicas y formas para dosificación, incrementa la solubilidad y promedio de solubilización y la estabilidad de los medicamentos en soluciones acuosas. Solventes de reacción en muchas reacciones de síntesis, por ejemplo; precursor de vitamina E (trimetil-hidroquinona), coadyuva a la biodisponibilidad de medicamentos en formulaciones tópicas. Disponible con el nombre de Pharnasolve V para uso veterinario.

La N-Metil-2-Pirrolidona (NMP) es un solvente orgánico soluble en agua. Se trata de un líquido bastante higroscópico con un leve olor de amina. La NMP se utiliza en la industria petroquímica, en la fabricación de diversos compuestos, incluidos los pigmentos, cosméticos, medicamentos, insecticidas, herbicidas y fungicidas. Un aumento de la utilización de NMP es porque es un buen sustituto de los hidrocarburos clorados.

La NMP puede estar en el medio ambiente como cualquier emisión a la atmósfera, como una sustancia inestable y muy utilizada como disolvente, puede liberarse al agua como un componente de las aguas residuales municipales e industriales. La sustancia es móvil en el suelo, y la lixiviación de los vertederos es, pues, una posible vía de contaminación de las aguas subterráneas.

En el aire, se espera que la NMP sea eliminada por deposición húmeda o por reacciones fotoquímicas con radicales hidroxilo. Sin embargo, como esta molécula es completamente miscible en el agua, no se espera su adsorción al suelo, sedimentos, materia orgánica y otros materiales. La NMP no es degradada por hidrólisis química. Los datos de pruebas de laboratorio para la biodegradación de la NMP de muestra que la sustancia rápidamente biodegradable.

En ratas, NMP se absorbe rápidamente después de la administración por inhalación, vía oral, cutánea, se distribuye en todo el organismo y se elimina principalmente por hidroxilación de los compuestos polares, que se excretan por la orina. Sobre 80% de la dosis administrada se excreta en forma de metabolitos NMP

y MP dentro de 24 horas. Dependiendo de la dosis administrada, es probable que se observe una coloración amarilla de la orina de los roedores. El principal metabolito es de 5 hidrox-N-Metil-2-Pirrolidona.

Estudios en humanos presentan resultados comparables. La penetración cutánea a través de la piel humana se ha demostrado que es muy rápida. La NMP es rápidamente biotrasformada por hidroxilación a 5-hidrox-N-metil-2-pirrolidona, lo que es aun más oxidado a la N-metilsuccinimida. Este intermedio es más hidroxilados a 2-hidrox-N-metilsuccinimida. Estos metabolitos son todos incoloros.

La NMP excreta cantidades de metabolitos en la orina después de la inhalación o ingesta oral representada alrededor del 100% y el 65% de la dosis administrada, respectivamente.

La NMP tiene un bajo potencial de irritación en la piel y un moderado potencial de irritación ocular en conejos. La repetición de dosis diaria de 450mg/kg de peso corporal administrada a la piel ha causado dolorosos y graves hemorragias y la formación de escaras en conejos. Estos efectos adversos no se han observado en los trabajadores ocupacionalmente expuestos a la NMP pura, pero se ha observado después de la exposición cutánea a NMP utilizada en procesos de limpieza. No se ha observado una potencial sensibilización. En estudios de toxicidad aguda en roedores, la NMP mostró baja toxicidad.

Pruebas de toxicidad aguda por vía oral, cutánea o por inhalación causa efectos funcionales y depresiones en el sistema nervioso central. Se observaron efectos de irritación local en las vías respiratorias cuando se inhala t NMP e el píloro y el tubo digestivo después de su administración oral. En los seres humanos, no se observan efectos irritantes en el sistema respiratorios después de ocho horas de exposición a 50 mg/m³.

No hay un claro perfil de toxicidad de la NMP después de administración múltiple. En una de 28 días de la dieta estudio en rata, un compuesto relacionado con la disminución en la ganancia de peso corporal en los hombres se observo en 1234 mg/kg de peso corporal; en las mujeres y en 2268 mg/kg de peso corporal. Degeneración y atrofia de los testículos en los varones y timo atrofia en las hembras se observaron a estos niveles de dosis. El no efectos adversos observados (NOEL) es 429 mg/kg de peso corporal en los hombres y de 1548 mg/kg de peso corporal en las hembras. En una de 28 días de intubación estudio en ratas, un aumento dependiente de la dosis relativa en el hígado y el riñón de peso y una disminución

de linfocitos en ambos sexos, se observaron 1028 mg/kg de peso corporal. EL NOEL es este estudio fue de 514 mg/kg de peso corporal. En otro estudio en ratas , la ingesta alimentaria diaria de 90 días causó una disminución del peso en dosis de 433 y 565 mg/kg de peso corporal en hombres y mujeres, respectivamente. También hubo efectos neuroconductuales en estos niveles de dosis. Los NOEL 's en hombres y mujeres fueron 169 y 217 mg/kg de peso corporal, respectivamente.

El compuesto DL-Alfa-Tocoferol acetato, más conocido como Vitamina E acetato, se encuentra naturalmente en el aceite de germen de trigo, las nueces y las semillas, los cereales integrales, la yema de huevo y la hortalizas de hojas contienen vitamina E. Algunos aceites vegetales contienen cantidades importantes de vitamina E. sin embargo, en muchos de los aceites vegetales rectificados se ha eliminado la vitamina E al procesarlos.

Los nombres de los distintos tipos de vitamina E comienzan con "d" o "dl", que hace referencia a diferencias en su estructura química. La forma "d" es la forma natural (también conocida como RRR-alfa tocoferol) y la forma "dl" es la sintética (también conocida como todo-rac-alfa tocoferol). La forma natural es más activa y se absorbe mejor.

La vitamina E natural se puede encontrar como alfa (como en el "d-alfa tocoferol) o en combinación con las formas beta, gama y delta; estas combinaciones se indican con la palabra "mezcla" (como en mezcla de tocoferoles naturales).

Las distintas formas de la vitamina E se indican como "tocoferol" o "tocoferil", más el nombre del grupo asociado, por ejemplo "tocoferil acetato" o "acetato de tocoferilo". No hay grandes diferencias entre ambas formas; sin embargo, es posible que el tocoferol se absorba un poco mejor, mientras que el tocoferilo tiene un periodo de validez ligeramente mayor. Ambas formas son activas cuando se administran por vía oral.

La piel absorbe muy lentamente la forma tocoferil; por este motivo, al formular la Vitamina E en forma tópica se debe adquirir tocoferol. Al formular este componente en el DORAGAN[®] se busca reforzar el poder antioxidante de los aceites pero principalmente minimizar problemas de inestabilidad física debido a la constante dieléctrica resultante de todo el sistema solvente utilizado.

Las formulas de esta invención son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias de fuerte impacto económico en el sector pecuario, incluyendo endoparásitos tales como los nematodos gastrointestinales (ejemplo, Cooperia sp.),

pulmonares (*Dictyocaulus viviparus*), y otros endoparásitos conocidos en el ámbito veterinario. Las formulaciones también son útiles en el tratamiento de ectoparásitos tales como los artrópodos. Las formulaciones están diseñadas para utilizarlas en el tratamiento de ectoparásitos tales como artrópodos de la familia de las garrapatas, ácaros, piojos, pulgas y tábanos.

Las formulaciones que están en el alcance de esta invención han demostrado ser económicamente importantes por su eficiencia contra endoparásitos en un máximo de cuatro meses, y ectoparásitos de hasta 3 meses, con una sola ampliación. Esto representa una ventaja importante para aquellos que trabajan en el sector ganadero, ya que es más eficaz el tratamiento con una aplicación por temporada, lo que evita movilizar demasiado los animales, lo cual causaba pérdida de peso por el estrés a que son sometidos los animales en este tipo de tratamiento con otros medicamentos.

Nuestro grupo de formulaciones preferido es aquel donde la NMP está presente entre el 10% al 20%. Del total de formulaciones y en su orden la cantidad de Doramectina seleccionada para estas reclamaciones son la del 1% luego de la del 5.0% y finalmente la de 0.5%.

La relación del sistema solvente preferido es Aceite de Ricino: Aceite de Ajonjolí; Vitamina E: NMP [5:70:10:15].

Las formulaciones aquí patentadas no presentan ningún tipo de preservante químico contra alguna eventual contaminación microbiológica. Son formulaciones diseñadas con una viscosidad relativamente alta pero suficiente para asegurar que la esterilidad del producto final se garantice mediante el uso de un tren de filtración con un filtro terminal con un tamaño de poro de 0.22 micras.

Estas formulaciones no tienen auxiliares de formulación que actúen como preservantes o antioxidantes como sucede con muchos medicamentos de administración parenteral utilizados en productos para uso en humanos o veterinarios. Tampoco se encuentran añadidas pequeñas cantidades de este tipo de excipientes. Es decir, las fórmulas de DORAMECTINA de VECOL no contienen antioxidantes como el Galato de Propio, BHT o BHA, en concentraciones diferentes a las que puedan estar presentes en los aceites vegetales comerciales utilizados en nuestras formulaciones. Tampoco preservantes tipo Fenol, M-Cresol, Parabenos, Clorobutanol, Fenoxietanol, etc.

Las formulaciones específicas de VECOL son las que mencionan a continuación en los ejemplos, en especial las de los ejemplos 1, 2 y 3.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de una condición causada por un endo o ectoparásitos por la administración de una cantidad efectiva de una fórmula de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la invención es una fórmula de acuerdo con la invención para uso en medicina.

Otro aspecto de la invención es la utilización de una formula de acuerdo con la invención de la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones causadas por endoparásitos o ectoparásitos: formulaciones según la invención puede realizarse por métodos estándar, de conformidad con el estándar de productos farmacéuticos o de la práctica veterinaria. Por ejemplo, la Doramectina (opcional y otros componentes) puede ser disuelto en la mezcla de disolventes, esterilizados por filtración y envasados asépticamente como cualquier otro producto farmacéutico de administración parenteral.

En esta invención se pone de manifiesto el uso de los siguientes términos DORAGÁN® que corresponde al nombre comercial del medicamento que contiene el ingrediente Farmacéutico Activo: Doramectina; Aceite de Ricino correspondiente al Aceite de castor; "NMP" es N-Metil-2-Pirrolidona [Pharmasolve] y DL-Alfa-Tocoferol acetato e "Vitamina E Acetato".

EJEMPLOS

FORMULA No.1

Doramectina	1.00	%
Vitamina E Acetato	9.60	%
Aceite de Ricino	4.40	%
NMP (Pharmasolve)	15.60	%
Aceite de Ajonjolí c.s.p.	100.00	%

FORMULA No.2

Doramectina	3.50	%
Vitamina E Acetato	12.00	%
Aceite de Ricino	15.00	%

NMP (Pharmasolve)	16.00	%
Aceite de Ajonjolí c.s.p.	100.00	%

FORMULA No.3

Doramectina	5.00	%
Vitamina E Acetato	12.00	%
Aceite de Ricino	20.00	%
NMP (Pharmasolve)	16.00	%
Aceite de Ajonjolí c.s.p.	100.00	%

FORMULA No.4

Doramectina	0.50	%
Vitamina E Acetato	9.00	%
Aceite de Ricino	4.00	%
NMP (Pharmasolve)	12.00	%
Aceite de Ajonjolí c.s.p.	100.00	%

FORMULA No.5

Doramectina	3.50	%
Vitamina E Acetato	12.00	%
Aceite de Ricino	9.00	%
NMP (Pharmasolve)	10.00	%
Alcohol Bencílico	15.00	%
Aceite de Ajonjolí c.s.p.	100.00	%

Como se describe en los ejemplos 1 al 4 las formulaciones tienen como componentes principales Vitamina E Acetato*, Aceite de Ricino y Aceite de Ajonjolí. La Vitamina E, es un constituyente del sistema cuaternario y además actúa como antioxidante.

En la fórmula 5, contiene Alcohol Bencílico para estabilizar el sistema cosolvente en casos de trazas de humedad por alguna materia prima o envase. Las formulaciones de esta invención pueden administrarse de un modo adecuado para el uso específico previsto, la especie y el peso apropiado para los animales tratados, el parásito o parásitos involucrados, el grado de infestación, etc., de acuerdo a las normas de las practicas medicas y veterinarias. Preferiblemente las formulaciones según la invención son administradas por inyección intramuscular mediante el uso de jeringas con agujas número 16. La elección de la mejor aguja para la inyección depende de una serie de factores, como la viscosidad de la formulación, la capacidad de entregar una unidad de

dosis de la droga activa en condiciones de campo, la temperatura ambiente en el almacenamiento o en el momento de uso, etc. De acuerdo con los estándares médicos y prácticas veterinarias.

Para evaluar la efectividad de las formulaciones con concentraciones de Doramectina al 1% fueron utilizados bovinos de dos fincas. Las pruebas fueron realizadas en el municipio de Viani (Cundinamarca), vereda Calambato, finca El Rodeo, la cual está ubicada a una altura de 1498 msnmy con una temperatura promedio de 20°C y otros en la zona de ladera de municipio de Nilo (Cundinamarca), vereda de Pueblo Nuevo, Finca Pajas Blancas, cerca a los 800 msnm y temperatura promedio de 25°C, condiciones que favorecen la penetración del nuche (*Dermatobia* sp).

Para la prueba se inoculo un volumen del producto según peso de cada animal y la dosis del producto que es de 1 ml/kg de peso vivo. Cada uno de los animales fue identificado mediante el uso de orejera plástica numerada y se les hizo recuento de nuches por ambos lados del animal, registrándose el número y ubicación en un formato dispuesto para esto.

Siete (7) días después se hizo un segundo recuento para verificar la eficacia del producto.

Para el grupo de la Finca El Rodeo de DORAGAN® el número total de parásitos fue de 314 para un promedio por bovino de 28.5. En el séptimo día de la prueba no se encontró larvas vivas en los animales; o habían desaparecido los nódulos o al presionar los nódulos salían larvas muertas; para el otro grupo de DORAGAN® el número total de parásitos fue de 290 para un promedio de 20.7 por animal, al igual que en la prueba en la finca El Rodeo, no se encontraron larvas en los animales 7 días después del tratamiento.

1. REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende: Doramectina entre el 0.5% y el 5% p/v en un sistema cosolvente que comprende Aceites de Castor entre el 1% v/v y el 20% v/v, Aceite de Ajonjolí entre el 30-75% v/v; N-Metil-2-Pirrolidona entre el 10-75% v/v; y DL-Alfa Tocoferol Acetato (Vitamina E)- entre el 5% v/v y el 25% v/v.
2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de Doramectina esta entre 0.5% p/v y el 1% p/v.

3. Una formulación de acuerdo la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de Doramectina está entre 1% p/v y el 3.5% p/v.
4. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de Doramectina está entre 3.5% p/v y el 5% p/v.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 August 2001 (23.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/60380 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/70,
31/44, 31/425, 31/415, 31/355, 31/34, 31/17, 31/115

(21) International Application Number: PCT/US01/04538

(22) International Filing Date: 12 February 2001 (12.02.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/504,830 16 February 2000 (16.02.2000) US(71) Applicant: PHOENIX SCIENTIFIC, INC. [US/US];
3915 South 48th Street Terrace, St. Joseph, MO
64506-0457 (US).(72) Inventor: MIHALIK, Richard; 2520 Felix Street, St.
Joseph, MO 64501 (US).(74) Agents: WHARTON, Susan, J. et al.; Shook, Hardy &
Bacon L.L.P., One Kansas City Place, 1200 Main Street,
Kansas City, MO 64105-2118 (US).(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/60380 A1

(54) Title: A PARASITICIDAL FORMULATION AND A METHOD OF MAKING THIS FORMULATION

(57) Abstract: A parasitocidal formulation is provided. This formulation includes a pyrrolidone solvent, a bridging solvent, and a parasitocidal agent. One or more parasitocidal agents may be included in the formulation. Preferably, the formulation contains both closantel and ivermectin. Another aspect of the present invention is a method of making this parasitocidal formulation. This method includes mixing a pyrrolidone solvent and a bridging solvent to form a solvent solution and adding one or more parasitocidal agents to the solvent solution. A further aspect of the present invention is a method for administering the parasitocidal formulation of the present invention to an animal. This method of administration includes providing the parasitocidal formulation described above and applying this formulation to the skin of an animal, wherein the formulation is absorbed through the animal's skin.

A PARASITICIDAL FORMULATION AND A METHOD OF MAKING THIS FORMULATION

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to a parasiticide formulation and a method
5 for making the formulation. More specifically, the present invention relates to a
parasiticide formulation for use in veterinary applications.

Currently, closantel, a parasiticide agent, is available in an injectable form
or as an oral drench. One disadvantage with these closantel parasiticide formulations is
that they are not available in a pour-on form.

10 Ivermectin, another parasiticide agent which kills different parasites from
closantel, may be purchased in an injectable form, as a pour-on formulation, in a paste
form, as an oral drench, or in a chewable form. The ivermectin injectable formulations
currently available contain glycerol formal or propylene glycol to dissolve the ivermectin.
The ivermectin pour-on formulations currently available contain isopropyl alcohol or a
15 mixture of caprylic acids and caprylic esters to dissolve the ivermectin.

One disadvantage with both injectable and pour-on ivermectin
formulations currently available is that none of these formulations will dissolve closantel
and like parasiticide formulations in concentrations sufficient to be useful. Another
disadvantage with the ivermectin pour-on formulations available is that they only have
20 up to a 0.5% weight per volume (w/v) concentration of ivermectin.

Additionally, a disadvantage with parasiticide formulations currently
available is that closantel and ivermectin are not available in a single formulation, and
therefore a broadened spectrum of parasite protection is not available in a single
formulation. Still further, parasiticide agents, including, but not limited to closantel and
25 ivermectin, cannot be combined in pour-on formulations currently available in a manner
that keeps both parasiticide agents in solution.

In order to overcome these disadvantages, a parasiticide formulation
containing an effective solvent delivery system that allows one or more parasiticide
agents to dissolve, especially closantel and ivermectin in combination, is needed. In
30 addition, the resulting parasiticide formulation should be usable in a pour-on or an

- 2 -

injectable form. Still further, the solvent delivery system should be able to hold larger amounts of parasitocidal agents than prior formulations.

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide a parasitocidal
5 formulation containing more than one parasitocidal agent or a larger amount of a single parasitocidal agent than conventional formulations that may be administered as a pour-on product in order to facilitate easier administration of the parasitocidal formulation.

It is another object of the present invention to provide a parasitocidal formulation that contains at least two different parasitocidal agents so as to obtain a
10 broadened spectrum of parasite protection.

It is a further object of the present invention to provide a method of making a parasitocidal formulation that achieves the foregoing objects.

Still another object of the present invention is to provide a method for administering a parasitocidal formulation that achieves the foregoing objects.

15 According to the present invention, the foregoing and other objects are achieved by a pour-on or an injectable parasitocidal formulation that includes a mixture of a pyrrolidone solvent, a bridging solvent and at least one parasitocidal agent. One or more parasitocidal agents may be included in the formulation. Preferably, the formulation contains both closantel and ivermectin. Another aspect of the present invention is a
20 method of making this parasitocidal formulation. This method includes mixing a pyrrolidone solvent and a bridging solvent to form a solvent solution and adding one or more parasitocidal agents to the solvent solution. A further aspect of the present invention is a method for administering the parasitocidal formulation of the present invention to an animal. This method of administration includes providing the
25 parasitocidal formulation described above and applying this formulation to the skin of an animal, wherein the formulation may be absorbed through the animal's skin.

Additional objects, advantages and novel features of the invention will be set forth in part in the description which follows, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the following, or may be learned from the
30 practice of the invention. The objects and advantages of the invention may be realized

- 3 -

and attained by means of the instrumentalities and combinations particularly pointed out in the appended claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT

5 The parasiticial formulation of the present invention is an effective pour-on or injectable formulation for protection against parasites. The formulation includes a solvent delivery system and one or more parasiticial agents. The solvent delivery system includes a mixture of a pyrrolidone solvent and a bridging solvent. This mixture provides a unique solvent system which allows one or more parasiticial agents to dissolve effectively when added to the solvents.

10 The pyrrolidone solvent that may be used in the formulation of the present invention includes, but is not limited to, N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, N,5-dimethyl-2-pyrrolidone, 3,3-dimethyl-2-pyrrolidone, N-ethyl-2-pyrrolidone, N-ethoxy-2-pyrrolidone, N-ethylene-2-pyrrolidone, 1-pyrrolidone, or any combinations thereof. Preferably, the pyrrolidone solvent is N-methyl-2-pyrrolidone or 2-pyrrolidone. The
15 pyrrolidone solvent desirably is present in the solvent delivery system in an amount effective, in combination with a bridging solvent, for dissolving a therapeutic amount of one or more parasiticial agents.

The bridging solvent that may be used in the formulation of the present invention includes, but is not limited to, diethylene glycol monobutyl ether (DGME),
20 benzyl benzoate, isopropyl alcohol, xylenes, or any combinations thereof. If xylenes are used, usually a combination of ortho-xylene, meta-xylene and para-xylene is used. The bridging solvent aids in dissolving the parasiticial agents and acts to carry the formulation through an animal's skin once it is applied to the skin. If 2-pyrrolidone is used as the pyrrolidone solvent, then preferably xylenes are used as the bridging solvent.
25 If a pyrrolidone solvent other than 2-pyrrolidone is used, then the preferred bridging solvent is DGME. In any event, the solvent delivery system must include an amount of the bridging solvent that is effective, in combination with the pyrrolidone solvent, to dissolve a therapeutic amount of the active parasiticial agent or agents.

The combination of a pyrrolidone solvent and a bridging solvent to form
30 the unique solvent delivery system of the present invention allows one or more

- 4 -

parasitocidal agents to dissolve. The solvent system dissolves the parasitocidal agents and keeps them in solution. The solvent delivery system also functions to transport one or more parasitocidal agents into an animal so that the agent or agents may interact therapeutically with parasites in the animal.

- 5 The parasitocidal agents that may be used in the formulation of the present invention include, but are not limited to, closantel, oxclozanide, praziquantel, pyrantels, tetrahydropyrimidines, probenzimidazoles, imidazothiazoles, macrocyclic lactones, benzimidazoles, tetramisoles, avermectins, epsiprantel, morantel, febantel, netobimin, clorsulon, bunamidine, nitroscanate, melarsomine, amidines, benzoyl urea derivatives, carbamates, nitroguanidines, pyrazoles, pyrethrins, pyrethroids, pyriproxyfen, 10 acylhydrazones and any combinations thereof.

- An example of a pyrantel that may be used is pyrantel pamoate. Examples of benzimidazoles that may be used include, but are not limited to, mebendazole, oxibendazole, fenbendazole, oxfendazole, triclabendazole, flubendazole, ricobendazole, thiabendazole, and albendazole. Preferably, if a tetramisole is used, it is levamisole. 15 Examples of avermectins that may be used include, but are not limited to, ivermectin, moxidectin, doramectin, eprinomectin, and milbemycin. Preferably, a combination of ivermectin and closantel is used as the parasitocidal agent in the formulation. Ivermectin kills a variety of internal and external parasites; a number of worms including stomach 20 worms, intestinal worms, lungworms, barber's pole worms, lice, and mites. Closantel kills adult and immature barber's pole worms, liver flukes, and all stages of nasal bot in sheep. Most preferably, the formulation contains ivermectin and closantel in about a 1:10 ratio.

- As discussed above, closantel and ivermectin each provide protection 25 against different species of parasites. Thus, when closantel and ivermectin are combined in a single parasitocidal formulation, the formulation provides protection against a broader spectrum of parasites than a formulation containing either parasitocidal agent alone. Additionally, because the solvent delivery system of the present invention effectively dissolves both closantel and ivermectin, if either active ingredient is used in the absence 30 of the other, the solvent delivery system of the present invention may still be used. When used with a single parasitocidal agent, including but not limited to ivermectin or

- 5 -

closantel, the solvent delivery system of the present invention may allow the parasitocidal agent to dissolve at a higher concentration than formulations currently available. For example, an ivermectin formulation with a concentration of ivermectin from about 1-5% w/v or higher may be made. Thus, the solvent delivery system of the present invention
5 allows for several formulations, each manufactured to provide protection against a targeted parasite population.

The preferred total amount of parasitocidal agent in the formulation of the present invention may be about 0.1-15% w/v, whether used singularly or in combination. Preferably, the formulation of the present invention includes about 1-8% w/v parasitocidal
10 agent.

When using closantel and ivermectin in combination, the parasitocidal formulation of the present invention preferably may include about 1-10% w/v closantel and about 0.1-5% w/v ivermectin. More preferably, the formulation of the present invention may include about 3-7% w/v closantel and about 0.3-0.7% w/v ivermectin.
15 Most preferably, the formulation of the present invention may include about 5% w/v closantel and about 0.5% w/v ivermectin.

If the chosen pyrrolidone solvent is N-methyl-2-pyrrolidone, the parasitocidal formulation of the present invention preferably may include about 5-90% w/v N-methyl-2-pyrrolidone. More preferably, it includes about 30-50% w/v N-methyl-
20 2-pyrrolidone. Most preferably, it may include about 40-45% w/v N-methyl-2-pyrrolidone. However, when increased amounts of closantel are used in the formulation, the amount of N-methyl-2-pyrrolidone may also be increased to ensure that the closantel dissolves. Thus, amounts at the higher ends of the ranges given are used.

If the chosen pyrrolidone solvent is 2-pyrrolidone, the parasitocidal
25 formulation of the present invention preferably may include about 15-90% w/v 2-pyrrolidone. More preferably, it may include about 50-80% w/v 2-pyrrolidone. Most preferably, it may include about 70% w/v 2-pyrrolidone.

If any pyrrolidone solvent other than N-methyl-2-pyrrolidone or 2-pyrrolidone is chosen, the parasitocidal formulation of the present invention preferably
30 may include about 10-90% w/v pyrrolidone solvent. More preferably, it may include about 30-70% w/v pyrrolidone solvent.

If the chosen bridging solvent is DGME, the parasitocidal formulation of the present invention may preferably include about 10-90% w/v DGME. More preferably, it may include about 25-75% w/v DGME. Most preferably, it may include about 50% w/v DGME. If any bridging solvent other than DGME is chosen, either
5 singularly or in combination, the parasitocidal formulation of the present invention preferably may include about 10-90% w/v bridging solvent. More preferably, it may include about 30-70% w/v bridging solvent. Most preferably, it may include about 50% w/v bridging solvent.

While the solvent delivery system and a parasitocidal agent are the only
10 components necessary in the formulation of the present invention, a number of optional ingredients may be added to enhance certain properties of the formulation. One such optional ingredient is a stabilizer which acts to enhance the stability of the parasitocidal formulation. Stabilizers that may be used in the formulation of the present invention include, but are not limited to, vitamin B₁₂, vitamin E acetate, niacinamide, ascorbic acid,
15 butylated hydroxyaniline, thiocetic acid, sorbic acid, sodium formaldehyde sulfoxylate, butylated hydroxytoluene, or any combinations thereof. Preferably, vitamin B₁₂ and vitamin E acetate, either singularly or in combination, are used as stabilizers in the formulation of the present invention because they are the most effective in preserving the active ingredients.

20 If vitamin B₁₂ is chosen as a stabilizer for the formulation, the parasitocidal formulation of the present invention preferably may include about 0.005-1% w/v vitamin B₁₂. More preferably, it may include about 0.01-0.5% w/v vitamin B₁₂. Most preferably, it may include about 0.1% w/v vitamin B₁₂.

If vitamin E acetate is chosen as a stabilizer for the formulation, the
25 parasitocidal formulation of the present invention preferably may include about 0.05-5% w/v vitamin E acetate. More preferably, it may include about 0.5-1.5% w/v vitamin E acetate. Most preferably, it may include about 1% w/v vitamin E acetate.

If any stabilizer other than vitamin B₁₂ or vitamin E acetate is used in the formulation, the formulation of the present invention preferably may include about
30 0.005%-15% w/v stabilizer. More preferably, it may include about 0.05-3% w/v stabilizer. These ranges of stabilizers also may apply if two or more of the stabilizers are

- 7 -

used in combination, such as when vitamin B₁₂ and vitamin E acetate are used in combination.

Another optional ingredient that may be included in the formulation of the present invention is a solubility agent. Solubility agents of the present invention may include, but are not limited to, mixtures of caprylic acids and esters, ethyl oleate, propylene glycol, Arachis oil (peanut oil), or any combinations thereof. The mixtures of caprylic acids and esters may contain from about 99% acids to about 99% esters. Solubility agents aid in dissolving the active ingredients of the formulation, but also aid in spreading the formulation across an animal's skin once it has been poured over the skin, making the formulation less aggressive to the skin. Still further, because each of these solubility agents are oily substances used in the formulation, they help the skin retain moisture.

The parasiticial formulation of the present invention preferably may include about 5-50% w/v solubility agent. More preferably, the formulation of the present invention may include about 10-35% w/v solubility agent. Most preferably, the formulation of the present invention may include about 20% w/v solubility agent.

Another ingredient that optionally may be added to the formulation of the present invention is a colorant. Colorants give the formulation a more consistent color and aid an observer in determining what areas of an animal's skin have been treated. A colorant may be added to the parasiticial formulation of the present invention in an amount sufficient that the formulation poured onto the animal's skin can be seen. In addition, water may be added to the formulation of the present invention. In fact, it may be necessary to add water to the formulation if a colorant is added so that the colorant is adequately dispersed. Further, a pH stabilizer may be added to the parasiticial formulation of the present invention to prevent hydrolysis. Examples of pH stabilizers that may be used in conjunction with the present invention include, but are not limited to, triethanolamine and diethanolamine.

One preferred formulation of the present invention includes N-methyl-2-pyrrolidone, DGME, closantel, and ivermectin. Another preferred formulation of the present invention includes 2-pyrrolidone, xylenes, closantel, and ivermectin. A highly preferred formulation of the present invention is described in Example 1.

The parasiticial formulation of the present invention is made by combining a pyrrolidone solvent, a bridging solvent, and one or more parasiticial agents to form a mixture. Preferably, closantel and ivermectin may be used in combination as the parasiticial agents. The order in which components are added in making the
5 formulation is not critical. The formulation may optionally be heated to between about 40° and 80°C continuously or intermittently during its preparation in order to dissolve the components more quickly. If vitamin B₁₂ is used as a stabilizer, it is recommended that the formulation may be heated to about 50°C prior to adding the vitamin B₁₂. Preferably, a portion of the pyrrolidone solvent, the bridging solvent, or the solubility
10 agent may be added last so that a specific quantity of parasiticial formulation may be obtained and to ensure that all ingredients dissolve. This process can be scaled to make any desired quantity of the formulation.

One preferred method of making the parasiticial formulation of the present invention includes placing a quantity of pyrrolidone solvent in a vessel and
15 warming it to about 50°C. Next, a stabilizer is added, and the resulting solution is cooled to room temperature. The bridging solvent is then added and mixed into the solution for an effective period of time. Optionally, a second stabilizer may then be added and mixed until all ingredients are adequately dissolved. Following this, ivermectin is added and mixed into the solution until it is dissolved. Closantel is then added, and the mixture is
20 agitated until a portion of the closantel is dissolved. The closantel likely will not completely dissolve. Thus, it will be necessary to add an additional portion of pyrrolidone solvent to ensure that all components adequately dissolve.

The parasiticial formulation of the present invention may be administered as a pour-on product or as an injectable formulation to any animal. Preferably, it is
25 administered as a pour-on product. It is especially useful for cattle, horses, sheep, goats, and pigs. Most preferably, it is administered to cattle. It may be poured over an animal's back or may be poured on any other body part of an animal that needs treatment. Preferably, it may be administered in a dosage of about 0.02-0.4 milliliters of formulation per kilogram of animal. More preferably, it may be administered in a dosage of about
30 0.02-0.3 milliliters of formulation per kilogram of animal. Most preferably, it may be

administered in a dosage of about 0.02-0.25 milliliters of formulation per kilogram of animal.

The following are examples of various parasiticial formulations and methods of making these formulations that are within the scope of this invention. These
5 examples are not meant in any way to limit the scope of this invention.

EXAMPLE 1

N-methyl-2-pyrrolidone was added to a vessel and warmed to 50°C. Agitation began. With continued agitation, a quantity of vitamin B₁₂ amounting to 0.1% w/v of the final formulation was added to the solvent and mixed with it until the vitamin
10 B₁₂ dissolved. The resulting solution was then cooled to room temperature. A quantity of DGME amounting to 50% w/v of the final formulation was then added and mixed into the solution. Next, vitamin E acetate was added in a quantity amounting to 1% w/v of the final formulation, and the resulting solution was mixed until all ingredients were adequately dissolved. With continued agitation, a quantity of ivermectin amounting to
15 0.5% w/v of the final formulation was added and mixed into the solution until dissolved. Closantel was then added in a quantity amounting to 5% w/v of the final formulation, and the mixture was agitated to dissolve a portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of N-methyl-2-pyrrolidone was added in an amount sufficient to completely dissolve the closantel. The total amount of N-methyl-2-pyrrolidone used
20 made up the balance of the formulation.

EXAMPLE 2

A quantity of xylenes was added to a vessel. To the xylenes, a quantity of 2-pyrrolidone amounting to 70% w/v of the final formulation was added and agitation began. With continued agitation, a quantity of ivermectin amounting to 0.5% w/v of the
25 final formulation was added and mixed into the solution until dissolved. Next, closantel was added in a quantity amounting to 5% w/v of the final formulation, and the mixture was agitated to dissolve a portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of xylenes was added in an amount sufficient to completely

dissolve the closantel. The total amount of xylenes used made up the balance of the formulation.

EXAMPLE 3

A quantity of xylenes was added to a vessel. Agitation began. With
5 continued agitation, a quantity of N-methyl-2-pyrrolidone amounting to 18.2% w/v of
the final formulation was added. Next, a quantity of a mixture of caprylic acids and
esters (obtained from Croda, Inc. of Parsippany, New Jersey under the tradename
Crodamol Cap™) amounting to 18.2% w/v of the final formulation was added and mixed
with the solution until the Crodamol Cap™ dissolved. Subsequently, a quantity of
10 vitamin E acetate amounting to 0.93% w/v of the final formulation was added. With
continued agitation, diethanolamine was added in a quantity amounting to 0.16% w/v to
the solution and mixed until dissolved. Next, a quantity of Arachis oil amounting to
16% w/v of the final formulation was added and mixed until dissolved. Following this,
a quantity of ivermectin amounting to 0.45% w/v of the final formulation was added and
15 mixed into the solution until dissolved. Closantel was then added in a quantity
amounting to 4.5% w/v, and the mixture was agitated for a time sufficient to dissolve a
portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of xylenes was
added in an amount sufficient to completely dissolve the closantel. The total amount of
xylenes used made up the balance of the formulation.

20

EXAMPLE 4

A quantity of N-methyl-2-pyrrolidone was added to a vessel. Agitation
began. With continued agitation, a quantity of isopropyl alcohol amounting to 20% w/v
of the final formulation was added, and the two solvents were mixed into solution. Next,
25 a quantity of ethyl oleate amounting to 20% w/v of the final formulation was added, and
the mixture was agitated until all ingredients were adequately dissolved. Subsequently,
a quantity of DGME amounting to 20% w/v of the final formulation was added. Next,
a quantity of benzyl benzoate amounting to 20% w/v of the final formulation was added.
Following this, a quantity of vitamin E acetate amounting to 1% w/v of the final
30 formulation was added, and the solution mixed until all components adequately

dissolved. With continued agitation, a quantity of ivermectin amounting to 0.5% w/v of the final formulation was added. Subsequently, a quantity of closantel amounting to 5% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated to dissolve a portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of N-methyl-2-pyrrolidone was added in an amount sufficient to completely dissolve all of the closantel. The total amount of N-methyl-2-pyrrolidone used made up the balance of the formulation.

EXAMPLE 5

A quantity of N-methyl-2-pyrrolidone was added to a vessel. Agitation began. To the N-methyl-2-pyrrolidone, a quantity of benzyl benzoate amounting to 44.3% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated to ensure all ingredients dissolved. With continued agitation, a quantity of ethyl oleate amounting to 30% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of ivermectin amounting to 0.5% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated until all of the ivermectin had dissolved. Next, a quantity of closantel amounting to 5% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated to dissolve a portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of N-methyl-2-pyrrolidone was added in a quantity sufficient to dissolve all of the closantel. The total amount of N-methyl-2-pyrrolidone made up the balance of the formulation.

EXAMPLE 6

A quantity of N-methyl-2-pyrrolidone was added to a vessel. Agitation began. With continued agitation, a quantity of a mixture of caprylic acids and esters (obtained from Croda, Inc. of Parsippany, New Jersey under the tradename Crodamol Cap™) amounting to 18% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated to ensure that all ingredient dissolved. Next, a quantity of isopropyl alcohol amounting to 30% w/v of the final formulation was added and the mixture was agitated until all ingredients were adequately dissolved. Following this, a quantity of diethanolamine amounting to 0.05% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of ivermectin amounting to 0.5% w/v of the final formulation was added and the

- 12 -

mixture was agitated until all components were adequately dissolved into solution. With continued agitation, a quantity of closantel amounting to 5% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated to dissolve a portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of N-methyl-2-pyrrolidone was added in an amount sufficient to completely dissolve all of the closantel. The total amount of N-methyl-2-pyrrolidone made up the balance of the formulation.

EXAMPLE 7

A quantity of propylene glycol was added to a vessel. Agitation began. With continued agitation, a quantity of N-methyl-2-pyrrolidone amounting to 20% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of ethyl oleate amounting to 20% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated until all ingredients were adequately dissolved. Following this, a quantity of vitamin E acetate amounting to 1% w/v of the final formulation was added. With continued agitation, a quantity of diethanolamine amounting to 0.17% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of xylenes amounting to 40% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of ivermectin amounting to 0.5% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of closantel amounting to 5% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated to dissolve a portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of propylene glycol was then added in an amount sufficient to completely dissolve all of the closantel. The total amount of propylene glycol made up the balance of the formulation.

EXAMPLE 8

A quantity of N-methyl-2-pyrrolidone was added to a vessel. Agitation began. With continued agitation, a quantity of DGME amounting to 40% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of propylene glycol amounting to 10% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated until all components were adequately dissolved. Subsequently, a quantity of vitamin E acetate amounting to 1% w/v of the final formulation was added. With continued agitation, a quantity of a mixture of caprylic acids and esters (obtained from Croda, Inc. of Parsippany, New Jersey under

the tradename Crodamol Cap™) amounting to 20% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of diethanolamine amounting to 0.05% w/v of the final formulation was added. Following this, a quantity of FD&C Blue #1 amounting to 0.02% w/v of the final formulation was added. A quantity of sterile water amounting to 0.2% w/v of the final formulation was then added. With continued agitation, a quantity of ivermectin amounting to 0.5% w/v of the final formulation was added. Next, a quantity of closantel amounting to 5% w/v of the final formulation was added, and the mixture was agitated to dissolve a portion of the closantel. With continued agitation, a supplemental amount of N-methyl-2-pyrrolidone was then added in an amount sufficient to completely dissolve all of the closantel. The total amount of N-methyl-2-pyrrolidone made up the balance of the formulation.

From the foregoing, it will be seen that this invention is one that is well adapted to attain all the ends and objects herein above set forth together with other advantages which are obvious and inherent to the formulation. It will be understood that certain features and subcombinations are of utility and may be employed without reference to other features and subcombinations. This is contemplated by and is within the scope of the claims. Since many possible embodiments may be made of the invention without departing from the scope thereof, it is to be understood that all matter herein set forth is to be interpreted as illustrative and not in a limiting sense.

I claim:

1. A parasitocidal formulation, comprising the mixture of: at least one pyrrolidone solvent; at least one bridging solvent; and at least one parasitocidal agent.
2. The formulation of claim 1, wherein said parasitocidal agent is
5 selected from the group consisting of closantel, oxclozanide, praziquantel, pyrantels, tetrahydropyrimidines, probenzimidazoles, imidazothiazoles, macrocyclic lactones, benzimidazoles, tetramisoles, avermectins, epsiprantel, morantel, febantel, netobimin, clorsulon, bunamidine, nitroscanate, melarsomine, amidines, benzoyl urea derivatives, carbamates, nitroguanidines, pyrazoles, pyrethrins, pyrethroids, pyriproxyfen,
10 acylhydrazones and any combinations thereof.
3. The formulation of claim 2, wherein said parasitocidal agent is an avermectin selected from the group consisting of ivermectin, moxidectin, doramectin, eprinomectin, and milbemycin.
4. The formulation of claim 2, wherein said parasitocidal agent is a
15 benzimidazole selected from the group consisting of mebendazole, oxbendazole, fenbendazole, oxfendazole, triclabendazole, flubendazole, ricobendazole, thiabendazole, and albendazole.
5. The formulation of claim 2, wherein said parasitocidal agent is comprised of closantel and ivermectin.
- 20 6. The formulation of claim 5, wherein said formulation comprises about 1-10% w/v closantel and about 0.1-5% w/v ivermectin.
7. The formulation of claim 6, wherein said formulation comprises about 3-7% w/v closantel and about 0.3-0.7% w/v ivermectin.

- 15 -

8. The formulation of claim 7, wherein said formulation comprises about 5% w/v closantel and about 0.5% w/v ivermectin.

9. The formulation of claim 1, wherein said pyrrolidone solvent is selected from the group consisting of N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, N,5-
5 dimethyl-2-pyrrolidone, 3,3-dimethyl-2-pyrrolidone, N-ethyl-2-pyrrolidone, N-ethoxy-2-pyrrolidone, N-ethylene-2-pyrrolidone, 1-pyrrolidone, and any combinations thereof.

10. The formulation of claim 9, wherein said formulation comprises 5-90% w/v N-methyl-2-pyrrolidone.

11. The formulation of claim 9, wherein said formulation comprises
10 15-90% w/v 2-pyrrolidone.

12. The formulation of claim 1, wherein said bridging solvent is selected from the group consisting of diethylene glycol monobutyl ether, benzyl benzoate, isopropyl alcohol, xylenes, and any combinations thereof.

13. The formulation of claim 12, wherein said pyrrolidone solvent is
15 2-pyrrolidone and said bridging solvent is xylenes.

14. The formulation of claim 12, wherein said pyrrolidone solvent is N-methyl-2-pyrrolidone and said bridging solvent is diethylene glycol monobutyl ether.

15. The formulation of claim 1, wherein said mixture further comprises at least one solubility agent.

20 16. The formulation of claim 15, wherein said solubility agent is selected from the group consisting of a mixture of caprylic acids and esters, ethyl oleate, propylene glycol, Arachis oil, and any combinations thereof.

17. The formulation of claim 16, wherein said formulation comprises about 5-50% w/v solubility agent.

18. The formulation of claim 15, further comprising: at least one stabilizer.

5

19. The formulation of claim 18, wherein said stabilizer is selected from the group consisting of vitamin B₁₂, vitamin E acetate, niacinamide, ascorbic acid, sodium formaldehyde sulfoxylate, butylated hydroxyaniline, thiocetic acid, sorbic acid, butylated hydroxytoluene, and any combinations thereof.

10

20. The formulation of claim 19, wherein said formulation comprises about 0.005-15% w/v stabilizer.

21. A method of making a parasitocidal formulation, comprising: mixing at least one pyrrolidone solvent and at least one bridging solvent to form a solvent solution; and adding at least one parasitocidal agent to said solvent solution.

15

22. The method of claim 21, further comprising: adding at least one solubility agent to said solvent solution; and adding at least one stabilizer to said solvent solution.

23. The method of claim 22, wherein said pyrrolidone solvent is warmed to between about 40 and 80°C, said stabilizer is mixed with said pyrrolidone solvent to form a mixture, said mixture is cooled to room temperature, said bridging solvent is mixed with said cooled mixture to form a solvent solution, said solubility agent is mixed with said solvent solution, and said parasitocidal agent is mixed with said solvent solution until said parasitocidal agent is dissolved.

20

- 17 -

24. A method for treating an animal having parasites, comprising:
administering to said animal a parasitocidal formulation comprising a mixture of at least
one parasitocidal agent, at least one pyrrolidone solvent, and at least one bridging solvent.

25. The method of claim 24, wherein said parasitocidal formulation is
5 poured onto the skin of said animal and is absorbed through said skin.

26. The method of claim 25, wherein said formulation is poured onto
the skin of said animal in an amount of about 0.02-0.3 milligrams per kilogram of animal.

27. The method of claim 24, wherein said parasitocidal formulation is
injected through the skin of said animal.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/365, 47/44		A1	(11) International Publication Number: WO 00/35445
			(43) International Publication Date: 22 June 2000 (22.06.00)
(21) International Application Number: PCT/IB99/01854 (22) International Filing Date: 22 November 1999 (22.11.99) (30) Priority Data: 9827727.0 16 December 1998 (16.12.98) GB (71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Rams- gate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (71) Applicant (for all designated States except GB US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HARDING, Valerie, Denise [GB/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). WICKS, Stephen, Richard [GB/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). LUKAS, Timothy, Michael [GB/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). MILOJEVIC, Snezana [YU/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).			(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US) et al. (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: DORAMECTIN FORMULATIONS			
(57) Abstract Long-acting antiparasitic formulations of doramectin, suitable for injection, are described herein.			

DORAMECTIN FORMULATIONS

This invention relates to long-acting antiparasitic formulations containing doramectin, suitable for parenteral administration, e.g. by subcutaneous or intramuscular injection to
5 animals such as cattle, sheep, swine, etc., and which are useful in the treatment of conditions caused by endo- and/or ectoparasites.

Doramectin (the active ingredient in Dectomax™) is a potent parasiticide sparingly soluble in water, described by AC Goudie *et al*, in *Vet.Parasitol.* 49(1) (July 1993).
10 Injectable formulations of doramectin in sesame oil / ethyl oleate were disclosed in EP 0 393 890, and discussed by SR Wicks *et al*, in *Vet.Parasitol.* 49(1) (July 1993).

Doramectin is effective in the treatment of parasites such as those mentioned in the above publications, herein incorporated by reference in their entirety. Such parasites can harm livestock animals and can cause severe economic losses.

15 Long acting injectable formulations of avermectins in hydrophobic carriers and small amounts of hydrogenated castor oil were disclosed in EP 0 535 734, and in triacetin in EP 0 413 538.

20 We have now discovered formulations of doramectin which have long duration of action *in vivo*, and which have beneficial properties e.g. injection site tolerability, stability on storage, acceptable viscosity, syringeability across a wide temperature range, and good bioavailability. The relatively high levels of doramectin possible in these formulations enables administration of low volumes of formulation, without loss of the beneficial
25 properties mentioned above.

According to the invention there are provided formulations comprising doramectin at about 1-11% w/v, in a solvent comprising castor oil at about 25-80% v/v and either
(i) ethyl oleate at about 20-75% v/v, or
30 (ii) fractionated coconut oil at about 20-75% v/v, and
(iii) optional further auxiliaries.

- Castor oil is the fixed oil obtained from the seed of *Ricinus communis* L. (fam. Euphorbiaceae). It is a clear, almost colourless or slightly yellow, viscid liquid. See e.g. USP 23 and Ph.Eur. - Official Monographs. There are various commercial sources of this material. It has long been known as an ingredient in parenteral, i.e. injection
- 5 formulations (e.g. see Martindale - the Extra Pharmacopoeia, The Royal Pharmaceutical Society, 30th edition; Encycopaedia of Pharmaceutical technology, vol 8, ed. J Swarbrick and JC Boylan, 1993, Marcel Dekker; Handbook of Pharmaceutical Additives, p.395, M.Ash et al, Gower Publishing Ltd. 1995; AJ Spiegel and MM Noseworthy, J.Pharm.Sci, October 1963, vol.52, no.10, 917; European Patent
- 10 Application publication no. 0 140 255 A2 (Sumitomo); R Deansly et al, J.Physiol., 78, 155, 1933; GJ Brewer et al, Pharmacology (1981) 23:254; M-A Mackey et al, Human Reproduction, vol. 10, no.4, 862 (1995); British Patent 1,126,892 (Schering); European Patent Application publication no.0 211 691 A2 (Eli Lilly and Co.); Canadian Patent 1 237 672 (Bayer Aktiengesellschaft); International Patent Application publication
- 15 number WO 95/26291 (Boehringer Ingelheim); etc.) . Injection formulations based on castor oil have been commercialised for a number of drug substances, for example the immunosuppressant macrolide tacrolimus (Prograf/Fujiswawa, FK-506).
- Ethyl oleate [CAS no.: 111-62-6] is available commercially, for example from Croda
- 20 Oleochemicals. The commercial product is a pale yellow oil with a maximum acid value of 0.5 mgKOH/g, an ester value of 100-105%, an iodine value of 75-85g/100g, specific gravity of 0.866-0.874 kg/l at 25 degrees centigrade, and may sometimes contain an antioxidant such as butylhydroxyanisole (BHA) at approximately 0.01%.
- 25 By "fractionated coconut oil" is meant the fraction of coconut oil containing propylene glycol octanoic/decanoic diester, with typical C6 fatty acid content of at most ca. 3%, C8 approximately 65-80 %, C10 approximately 10-30% and C12 at most 3%, an acid number of at most 0.1, saponification number of approx. 320 to 340 and an iodine number of at most 1, or a reconstituted mixture having substantially the same
- 30 composition as said fraction. An example of the fractionated coconut oil which can be used in the formulations according to the invention is sold under the name Miglyol™ 840 (Huls).

The formulations of the invention are useful in the treatment of economically important parasite infections, including endo-parasites such as gastrointestinal roundworms, i.e. nematodes (e.g. *Cooperia sp.*), lungworms (*Dictyocaulus viviparus*), and other endo-parasites mentioned in EP 0 393 890. The formulations are also useful in the treatment
5 of ecto-parasites such as arthropods such as ticks, mites, lice, fleas, blowfly, biting insects, migrating dipterous larvae, etc.

Formulations within the scope of the invention have been shown to provide efficacy against economically important endo-parasites at up to 4 months, and ecto-parasites at
10 up to 3 months, following a single injection. This represents a significant advantage for those working in the field of livestock animals as it offers effective treatment with one application per season.

One preferred groups of formulations is where the castor oil is present in the solvent at
15 about 55-75% v/v.

Preferably the amount of doramectin is 3-9% w/v, more preferably about 5-9% w/v, and most preferably about 6% w/v of the total formulation.

20 Preferably the solvent is selected from castor oil / ethyl oleate (from 2:3 v/v to 2:1 v/v, especially 2:3 v/v to 3:2 v/v) and castor oil / fractionated coconut oil (from 2:7 v/v to 4:7 v/v).

Optionally the formulations may contain further auxiliaries generally used in
25 pharmaceutical or veterinary injectable formulations in small amounts, such as a free radical scavenger antioxidant e.g. BHA, a preservative such as phenol, m-cresol, etc.

Preferred specific formulations are those mentioned in the Examples below, especially those of Examples 1, 2, 3, 1A, 2A, 3A, 1B, 2B, 3B, 1C, 2C and 3C.

30

Another aspect of the invention is a method of treatment of a condition caused by an endo- or ectoparasite by administration of an effective amount of a formulation according to the invention.

Another aspect of the invention is a formulation according to the invention for use in medicine.

- 5 Another aspect of the invention is the use of a formulation according to the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of conditions caused by endo- or ecto-parasites.

- Formulations according to the invention can be made by standard methods, in
10 accordance with standard pharmaceutical or veterinary practice. For example the doramectin (and optional other constituents) can be dissolved in the solvent mixture, sterilised and packed in a manner well-known in the art.

- The invention is illustrated by the following examples, wherein "FCO" is fractionated
15 coconut oil [Miglyol™ 840 (Huls)], and "EO" is ethyl oleate.

Ex.	%w/v doramectin	%castor oil v/v(solvent)	%FCO/EO v/v (solvent)
1	6	60	40(EO)
2	6	40	60(EO)
20 3	6	30	70(FCO)
4	3	40	60(EO)
5	9	60	40(EO)
6	3	30	70(EO)
7	6	70	30(EO)

25

Further examples 1A-7A are in accordance with the constituents of Examples 1-7 above with BHA antioxidant also present, at 0.1%w/v.

- Yet further examples 1B-7B are in accordance with the constituents of Examples 1-7
30 above with BHA antioxidant also present at 0.01%.

Yet further examples 1C-7C are in accordance with the constituents of Examples 1-7 above with BHA antioxidant also present at 0.01%w/v and phenol at 0.25% w/v.

41

The formulations of the invention can be administered in a way appropriate to the specific use envisaged, the particular species and weight of host animal being treated, the parasite or parasites involved, degree of infestation, etc., according to standard

5 medical and veterinary practice. Preferably the formulations according to the invention are administered by subcutaneous injection using a suitable veterinary dosing device, such as an injection gun of the types available from such suppliers as NJ Phillips

Injector, Instrument Supplies and Simcrotec. Choice of the injection device depends on a number of factors such as the viscosity of the formulation, capability to deliver a unit

10 dose of active drug in field conditions, etc., and according to standard medical and veterinary practice.

To illustrate the invention, for treatment of ticks, nematodes, etc. in cattle, a dose of doramectin of between 0.2 and 1.5 mg/kg, preferably about 0.6 mg/kg body weight of

15 the host animal can be given as a once per season dosing. A typical dosage regime for a 0.6mg/kg dose would be 1-3 ml of the formulation of Example 1 once per season per animal.

Of course there will be instances where higher or lower dosage ranges are indicated and

20 such are within the scope of this invention.

It is to be understood that reference to treatment or therapy includes prevention, alleviation and cure of the condition or conditions caused by the parasite.

25 The efficacy of the formulations according to the invention is illustrated by the following. Four long-acting formulations of doramectin (DRM) were administered as single injectable doses of 0.6mg/kg or 1.0mg/kg, and evaluated over time against artificial infestations of the one-host cattle tick, *Boophilus microplus*, on cattle. Six Hereford-Shorthorn steers with no previous cattle tick exposure were used for each

30 treatment group and six animals were included in the untreated group. Calves were infested with the Yeerongpilly-susceptible strain of cattle tick for 24 days prior to treatment and were allocated to treatment group on the basis of the number of 4.5-8mm-sized ticks per side. The five study groups were as follows: untreated (T1), 6% DRM in

castor oil:ethyl oleate (40:60) at 0.6mg/kg, 0.5ml/50kg (T2), 5% DRM in castor oil:ethyl oleate (40:60) at 1mg/kg, 1ml/50kg (T3), 6% DRM in castor oil:ethyl oleate (60:40) at 0.6mg/kg, 0.5ml/50kg (T4), 5% DRM in castor oil:ethyl oleate (60:40) at 1mg/kg, 1ml/50kg (T5). Infestation rates were 5000 tick larvae on three days per week prior to treatment and 5000 larvae on two days per week post-treatment. Treatments were administered subcutaneously into the neck and efficacy was determined by the yield of engorged female ticks and viable egg production from treated and untreated cattle. There were no adverse drug reactions and no mortalities during the study. The results showed that >95% control of adult ticks was achieved for 45 days by T2, 70 days by T3, 46 days by T4, and 77 days by T5.

CLAIMS

1. A formulation comprising :
 - 5 doramectin at about 1-11% w/v
 - in a solvent comprising castor oil at about 25-80% v/v and either
 - (i) ethyl oleate at about 20-75% v/v; or
 - (ii) fractionated coconut oil at about 20-75% v/v,
 - (iii) optional further auxiliaries.
- 10 2. A formulation according to claim 1 wherein the castor oil is present in the solvent at about 55-75% v/v.
3. A formulation according to claim 1 wherein the solvent is selected from castor oil /
 - 15 ethyl oleate (from 2:3 to 2:1 v/v) and castor oil / fractionated coconut oil (from 2:7 to 4:7 v/v).
4. A formulation according to claim 1 or 3 wherein the solvent is castor oil / ethyl oleate (from 2:3 to 3:2 v/v)
- 20 5. A formulation according to any preceding claim wherein the amount of doramectin is about 3-9 % w/v.
6. A formulation according to any preceding claim wherein the amount of doramectin is
 - 25 about 5-9% w/v.
7. A formulation according to any preceding claim wherein the amount of doramectin is about 6% w/v.
- 30 8. A formulation substantially as described herein in relation to the Examples.

9. A method of treatment of a condition caused by an endo- or ectoparasite by administration of an effective amount of a formulation according to any one of claims 1 to 8.
- 5 10. A formulation according to any one of claims 1 to 8 for use in medicine.
11. The use of a formulation according to any one of claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition caused by endo- or ecto-parasites.