



(51) МПК
A01N 25/00 (2006.01)
A23K 1/00 (2006.01)
A23K 1/17 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006126087/15, 17.12.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 17.12.2004

(30) Конвенционный приоритет:
 19.12.2003 US 60/530,939

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2008

(45) Опубликовано: 27.10.2009 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 5728719 A, 17.03.1998. US 20040167175
 A1, 26.08.2004.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
 фазу: 19.07.2006

(86) Заявка РСТ:
 US 2004/042519 (17.12.2004)

(87) Публикация РСТ:
 WO 2005/063015 (14.07.2005)

Адрес для переписки:
 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент", пат.пов. И.С.Саломатиной

(72) Автор(ы):

ФРИХАУФ Кит Аллан (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕРИАЛ ЛИМИТЕД (US)

**(54) СТАБИЛИЗИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ ИВЕРМЕКТИНОВОГО КОРМОВОГО
 ПРЕМИКСА С УВЕЛИЧЕННЫМ СРОКОМ ХРАНЕНИЯ И СПОСОБ ЕГО ПРОИЗВОДСТВА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к стабилизированному кормовому премиксу или аналогичной корму композиции, которая имеет увеличенный срок хранения, обусловленный уменьшением продуктов деградации активного ингредиента за счет контроля количества уже существующего стабилизатора в композиции. Кормовой премикс включает: а) от 0,04 до 5% (мас./мас.), по меньшей мере, одного авермектина или милбемицина; б) фармацевтически приемлемый эксципиент, включающий: i) от 5 до 15% (мас./мас.) ПАВ, который выбран из группы, состоящей из полиоксил-40 гидрогенизированного

касторового масла, PEG-50 касторового масла, PEG-60 глицерида кукурузы, PEG-60 миндального масла, PEG-40 масла из косточек пальмы и PEG-60 кукурузного масла; ii) от 5 до 25% (мас./мас.) воска, который выбран из группы, состоящей из перегнанных моноглицеридов, глицерилтрибегената, глицерилтримиристата и гидрогенизированных глицеридов кокоса; iii) от 0,1 до 2% (мас./мас.) антиоксиданата, который выбран из группы, состоящей из бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, пропиленгликоля,

лимонной кислоты, безводной лимонной кислоты и их смеси; iv) от 60 до 80% (мас./мас.) фармацевтически приемлемого носителя, который выбран из группы, состоящей из тонко измельченных початков кукурузы, кукурузной муки, цитрусовой муки, остатков ферментации, измельченных раковин устриц, отрубей пшеницы грубого помола, растворимых компонентов черной патоки, молотых кормовых бобов, соевой муки, дробленого известняка и сухих зерен; с) от 0,3 до 1,5% (мас./мас.) дополнительного количества фармацевтически приемлемого кислотного стабилизатора в количестве,

эффективном для снижения катализируемой кислотой или основанием деградации, по меньшей мере, одного авермектина или милбемицина, и d) необязательно, эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения, регулирующего рост насекомых. Изобретение относится также к способу увеличения срока хранения стабилизированного премикса или аналогичной корму композиции. Изобретение позволяет увеличить сроки хранения премикса путем снижения или предотвращения деградации активного ингредиента. 4 н. и 20 з.п. ф-лы, 4 табл., 5 ил.

RU 2370953 C2

RU 2370953 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A01N 25/00 (2006.01)
A23K 1/00 (2006.01)
A23K 1/17 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006126087/15, 17.12.2004**

(24) Effective date for property rights:
17.12.2004

(30) Priority:
19.12.2003 US 60/530,939

(43) Application published: **27.01.2008**

(45) Date of publication: **27.10.2009 Bull. 30**

(85) Commencement of national phase: **19.07.2006**

(86) PCT application:
US 2004/042519 (17.12.2004)

(87) PCT publication:
WO 2005/063015 (14.07.2005)

Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. I.S.Salomatinov**

(72) Inventor(s):
FRIKhAUF Kit Allan (US)

(73) Proprietor(s):
MERIAL LIMITED (US)

(54) STABILISED COMPOSITION OF IVERMECTIN FODDER PREMIX WITH INCREASED STORAGE TERM AND METHOD OF ITS MANUFACTURING

(57) Abstract:

FIELD: agriculture.

SUBSTANCE: invention relates to stabilised fodder premix or composition analogous to fodder, which has increased storage term conditioned by reduction of products of active ingredient degradation due to control of amount of stabiliser already present in composition. Fodder premix includes: a) from 0.04 to 5 % (wt/wt) of at least one avermectin or milbemicin; b) pharmaceutically acceptable excipient including: i) from 5 to 15% (wt/wt) of SAS selected from group consisting of polyoxyl-40 hydrogenated castor oil, PEG-60 of corn glyceride, PEG-60 of almond oil, PEG-40 of palm seed oil and PEG-60 of corn oil; ii) from 5 to 25% (wt/wt) of wax selected from group consisting of distilled monoglycerides, glyceryl tribehenate, glyceryl trimyristate and hydrogenated coconut glycerides; iii) from 0.1 to 2% (wt/wt) of antioxidant selected from group consisting of

butylated hydroxyanisole, butylated hydroxy toluol, ascorbic acid, sodium methyl bisulfite, propyl gallate, sodium thiosulfate, propylene glycol, citric acid, water-free citric acid and their mixture; iv) from 60 to 80% (wt/wt) of pharmaceutically acceptable carrier selected from group consisting of finely crushed corncobs, corn flour, citrus flour, fermentation remnants, crushed oyster shells, bran of wheat of coarse grinding, soluble components of molasses, grinded nutrient beans, soy-bean flour, crushed limestone and dry grains; c) from 0.3 to 1.5% (wt/wt) of additional quantity of pharmaceutically acceptable acidic stabiliser in amount efficient for reduction of acid- or base-catalysed degradation of at least one avermectin or milbemicin, and d) optionally, efficient amount of at least one compound, regulating insect growth. Invention also relates to method of increasing term of storage of stabilised premix or analogous to fodder composition.

EFFECT: invention allows to increase premix storage terms by reducing or preventing active

ingredient degradation.
24 cl, 4 tbl, 1 ex, 5 dwg

R U 2 3 7 0 9 5 3 C 2

R U 2 3 7 0 9 5 3 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к увеличению срока хранения лекарственного средства, содержащего антигельминтные и антипаразитарные агенты, и представляет собой кормовой премикс или композицию, аналогичную корму. В частности, настоящее изобретение, помимо прочего, обеспечивает состав кормовой смеси и способ увеличения срока хранения производных авермектина и милбемицина, таких как ивермектин, абамаектин, эмамаектин, эприномектин, дорамектин, моксидектин, селамектин и подобных, достигаемый за счет регулирования количества уже имеющих фармацевтически или ветеринарно приемлемых стабилизаторов в кормовом премиксе в количестве, эффективном для доведения рН в диапазоне примерно от 4 до 6, таким образом, уменьшая или предотвращая катализируемый кислотой или щелочью распад соединения авермектина или милбемицина в кормовом премиксе и увеличивая, таким образом, срок хранения лекарственного средства.

Предшествующий уровень техники

Соединения авермектина представляют собой 16-членные макроциклические лактоны, которые являются мощными антигельминтными и антипаразитарными агентами, направленными против широкого ряда внутренних и наружных паразитов. Соединения, которые относятся к этим сериям, являются либо природными продуктами, либо их полусинтетическими производными. Природный продукт авермектины раскрыт в патенте США №4310519 (Albers-Shonberg et al.), а 22,23-дигидросоединения авермектинов раскрыты в патенте США №4199569 (Chabala et al.). Для общей информации об авермектинах, которая включает и обсуждение их применения у людей и животных, смотри "Ivermectin and Abamectin" W.C.Campbell, ed., Springer-Verlag, New-York (1989). Кроме того, биологически активные агенты, такие как авермектины или ивермектин, могут применяться в комбинации с другими биологически активными агентами; в отношении авермектинов, ивермектина и комбинации биологически активных агентов, мы ссылаемся на патент США №4468390 (Kitano), патент США №5824653 (Beuvry et al.), патент США №4283400 (von Bittera et al.), заявку на Европейский патент 0007812 A1, опубликованную 2 июня 1980, описание патента 1390336 Объединенного Королевства Великобритании, опубликованного 9 апреля 1975, заявку на Европейский патент 0002916 A2, и, между прочим, на новозеландский патент №237086 (Ankare), новозеландский патент 176193 (Bayer), опубликованный 19 ноября 1975. Эти предшествующие публикации и все другие публикации, процитированные здесь, включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Ряд антипаразитарных и антигельминтных продуктов, представленных на рынке, содержит в качестве активного ингредиента ивермектин. Например премикс IVOMEC®, выпускаемый и продаваемый компанией MERIAL, представляет собой сыпучую мучную смесь, включающую 0,6% ивермектина, предназначенную для включения в состав корма для животных. Ее продают как антигельминтное, инсектицидное и многопрофильное средство против паразитов свиней и лошадей (торговая марка средства для лошадей - Zimecterin EZ). Премикс IVOMEC® представляет собой очень эффективное средство против чесоточных клещей, вшей и червей, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Это средство, смешанное с кормом, может применяться для свиней всех классов и является удобным для уничтожения всех паразитических круглых червей, кроме того, это средство легко применять. Это соединение позволяет избавиться от разнообразных паразитов, включая червей, обитающих в желудочно-кишечном тракте, таких как *Ascaris*

suum, *Hyostrongylus rubidus*, *Oesophagostomum* spp., *Strongyloides ransomi*, легочных червей, таких как *Metastrongylus* spp., вшей копытных, таких как *Haematopinus suis*, чесоточных клещей, таких как *Sarcoptes scabiei* var. *suis*. Премикс IVOMEC для свиней, который дается беременным свиноматкам до опороса, эффективно предотвращает передачу *S. ransomi* поросятам через молоко. Авермектины чувствительны к рН и легко распадаются в кислой и щелочной среде. Например, тестирование стабильности премикса IVOMEC для свиней показало, что срок хранения лекарственного средства уменьшается со временем, что, по-видимому, обусловлено увеличением деградации ивермектина, происходящей вследствие его распада, катализируемого кислотой или основанием.

Некоторые исследования показали, что стабилизаторы, включенные в обогащенный медикаментами корм для некоторых животных, могут предотвращать или уменьшать деградацию активных ингредиентов и увеличить срок хранения таких соединений. Например, в патенте США №5891491 (Owens et al.) было использовано замещенное соединение 1,2-дигидрохинолина в корме для животных в количестве, достаточном для увеличения срока хранения корма. Кроме того, патент США №4597969 (Maxfield et al.) раскрыл способ грануляции, включающий полисахаридные гелеобразующие агенты и соли металлов, обеспечивающие стабилизацию чувствительных к температуре и влажности лекарственных средств или пищевых добавок, таких как эфротомидин, авермектин, милбемицины, моксидектин и другие лекарственные средства.

В свете обсуждавшегося выше, объектом настоящего изобретения является стабилизированный премикс, содержащий, по меньшей мере, одно производное авермектина или милбемицина в кормовой или аналогичной корму композиции, что обеспечивает увеличенный срок хранения за счет уменьшения или предотвращения деградации активного ингредиента. Кроме того, объектом изобретения является способ уменьшения или предотвращения образования продуктов деградации в кормовом премиксе, включающем, по меньшей мере, одно производное авермектина или милбемицина. Эти и другие объекты станут очевидными из следующего далее раздела "Подробное описание изобретения".

Краткое описание изобретения

Изобретение обеспечивает стабилизированный кормовой премикс или аналогичную корму композицию, которая характеризуется увеличенным сроком хранения, что обусловлено уменьшением или предотвращением деградации активных ингредиентов за счет контроля в композиции количества уже существующего стабилизатора, нужного для доведения рН в премиксе до значений до примерно от 4 до 6. Более конкретно, изобретение обеспечивает стабилизированный кормовой премикс или аналогичную корму композицию с увеличенным сроком хранения для лечения или профилактики паразитарной инвазии у свиней и лошадей.

Изобретение обеспечивает также способ увеличения срока хранения активного ингредиента в лекарственном средстве, включающий контролирование количества стабилизатора в композиции указанного лекарственного средства для снижения или предотвращения катализируемого кислотой/основанием распада указанного активного ингредиента путем доведения рН композиции премикса до примерно от 4 до 6.

В этом описании и формуле изобретения, такие термины как "включающий", "включает" и подобные имеют значения, как те, что описаны в Патентном законе США. Термины "включающий" и "включает" являются неограничивающими и

позволяют включать дополнительные ингредиенты или стадии. Ясно, что стабилизированный премикс, который включает производное авермектина или милбемицина, включающий увеличенное количество стабилизатора, а также способ стабилизации премикса, увеличивающий таким образом срок его хранения, является

новым и основным признаком изобретения. Таким образом, воплощения изобретения, как это описано здесь, являются удивительными, неожиданными и неочевидными.

Эти и другие воплощения раскрыты или являются очевидными из и включаются в следующий раздел "Подробное описание изобретения".

Краткое описание фигур

Следующее Подробное Описание Изобретения, данное путем примеров, но не имеющее намерение ограничить изобретение исключительно описанными конкретными воплощениями, может быть лучше понято совместно с фигурами, включенными в описание путем ссылок, в которых:

Фиг.1 показывает продукты деградации, которые появляются, когда ивермектин подвергается каталитической деградации под действием основания.

Фиг.2 показывает продукты деградации, которые появляются, когда ивермектин подвергается каталитической деградации под действием кислоты.

Фиг.3 показывает скорость реакции распада ивермектина, катализируемого кислотой и щелочью.

Фиг.4 показывает снижение количества ивермектина в композиции через 18 месяцев хранения при 25°C и относительной влажности 60%.

Фиг.5 показывает уменьшение количества ивермектина в композиции через 18 месяцев хранения при 30°C и относительной влажности 60%.

Подробное описание изобретения

Кормовой премикс для животных с увеличенным сроком хранения включает:

- а) по меньшей мере, один авермектин или милбемицин в эффективном противопаразитарном количестве;
- б) фармацевтически приемлемый эксципиент, включающий:
 - 1) фармацевтически приемлемый ПАВ;
 - 2) фармацевтически приемлемый воск;
 - 3) фармацевтически приемлемый антиоксидант;
 - 4) фармацевтически приемлемый носитель, выбранный из группы, состоящей из измельченных початков кукурузы, кукурузной муки, цитрусовой муки, остатков ферментации, измельченных раковин устриц, отрубей пшеницы грубого помола, растворимых компонентов черной патоки, молотых пищевых бобов, соевой муки, дробленого известняка и сухих зерен;
 - в) фармацевтически приемлемое количество фармацевтически приемлемого стабилизатора в количестве, эффективном для доведения рН композиции до примерно от 4 до 6 для уменьшения или предотвращения катализируемого кислотой или основанием распада, по меньшей мере, одного соединения авермектина или милбемицина в премиксе;
 - и
 - г) необязательно эффективное количество, по меньшей мере, одного компонента, регулирующего рост насекомых.

Более предпочтительным воплощением изобретения является премикс, который включает:

- а) примерно от 0,04 до 5% (вес/вес), по меньшей мере, одного соединения авермектина;

б) фармацевтически приемлемый эксципиент, включающий:

1) примерно от 5 до 15% (вес/вес) ПАВ, который выбран из группы, включающей полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-50 касторовое масло, PEG-60 глицериды из кукурузы, PEG-60 миндальное масло, PEG-40 масло из косточек пальмы и PEG-60 масло кукурузы;

2) примерно от 5 до 25% (вес/вес) воска, который выбран из группы, состоящей из перегнанных моноглицеридов, глицерилтрибегената, глицерилтримиристата и гидрогенизированных глицеридов из кокоса;

3) примерно от 0,1 до 2% (вес/вес) антиоксиданта, который выбран из группы, состоящей из бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, пропилгаллата, сульфита натрия, тиосульфата натрия и их смеси;

4) примерно от 60 до 80% (вес/вес) фармацевтически приемлемого носителя, который выбран из группы, состоящей из тонко измельченных початков кукурузы, дробленого известняка и сухих зерен;

в) фармацевтически приемлемое количество фармацевтически приемлемого стабилизатора в количестве, эффективном для доведения рН премикса до примерно от 4 до 6, для того чтобы снизить катализируемую кислотой или основанием деградацию, по меньшей мере, одного соединения авермектина или милбемицина, где указанный стабилизатор выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, галловой кислоты, малеиновой кислоты, гликолевой кислоты, тиогликолевой кислоты, альгиновой кислоты и их смеси, и

д) необязательно эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения, регулирующего рост насекомых, выбранного из группы, состоящей из азадирахтина, диофенолана, феноксикарба, гидропрена, кинопрена, метопрена, пирипроксифена, тетрагидроазадирахтина и

4-хлоро-2-(2-хлоро-2-метилпропил)-5-(6-иодо-3-пиридилметокси)пиридизин-3(2H)-один хлорфлуазурина, цирوماзина, дифлубензурина, флуазурина, флуциклокзурина, флуфеноксурина, гексафлумурина, луфенурина, тебуфенозида, тефлубензурина и трифлумурина и их смеси.

Другое воплощение этого изобретения обеспечивает способ увеличения срока хранения кормового премикса для животных, включающего, по меньшей мере, одно фармацевтически активное соединение, где указанное фармацевтически активное соединение является соединением авермектина или милбемицина, включающий контролирование количества стабилизатора для обеспечения эффективного доведения рН указанной композиции премикса до примерно от 4 до 6, для того чтобы уменьшить катализируемую кислотой или основанием распад соединения авермектина или милбемицина в премиксе.

Авермектин и милбемицин обладают чувствительностью к кислотам и щелочам, которые катализируют их деградацию. Макроциклический лактон всех авермектинов содержит при 13-м углероде α -олеандросил- α -L-олеандросилокси заместитель, который является гликозидом 2-дезоксисахара; и, являясь таковым, он относительно чувствителен к кислотному гидролизу или спиртовому гидролизу. Раствор ивермектина в метаноле, содержащий сильную кислоту, такую как 1% серная кислота, легко обеспечивает хороший выход агликона после инкубации в течение 16-24 часов при комнатной температуре. Эти процедуры обеспечивают простое получение моносахаридов ивермектина, Авермектина В₁ и агликонов ивермектина.

Также в присутствии основания образуются два продукта деградации 2-эпимера и

$\Delta^{2,3}$ изомера авермектина и милбемицина. Например, уменьшение ивермектина как активного ингредиента в составах премикса вызвано образованием продукта деградации ивермектина, 2-эпимера, который является продуктом деградации ивермектина, катализируемого основанием. Фигура 1 демонстрирует два продукта деградации: 2-эпимер и $\Delta^{2,3}$ изомер, которые образуются в присутствии сильного основания. На Фигуре 2 показаны два продукта деградации, моносахарид и агликон, которые образуются в присутствии сильной кислоты. Фигура 3 демонстрирует профиль скорости реакции, обеспечивающей гидролиз ивермектина, катализируемый кислотой и основанием.

Добавление органического или неорганического основания к композиции могло бы предотвратить или снизить количество продуктов кислотной деградации авермектинов или милбемицинов. Подобным образом добавление органической или неорганической кислоты к композиции могло бы предотвратить или снизить количество продуктов щелочной деградации авермектинов. Изменение количества органической кислоты, присутствующей в эксципиенте настоящей композиции, является объектом настоящего изобретения. Таким образом, преимущественно изобретение обеспечивает стабилизированный кормовой премикс или аналогичную корму композицию, используемую для лечения или профилактики паразитов у млекопитающих, в частности свиней и лошадей, который имеет увеличенный срок хранения за счет уменьшения или предотвращения деградации активных ингредиентов, обусловленного изменением в композиции количества уже существующего стабилизатора, который бы доводил значение рН композиции премикса до примерно от 4 до 6. В частности, модификация количества существующего стабилизатора в композиции включает небольшое увеличение количества такого стабилизатора в композиции. То, что небольшое увеличение позволяет достичь таких результатов, является неожиданным.

Стабилизаторы, которые уменьшают или предотвращают распад аверметина или милбемицина, катализируемый кислотой или основанием в премиксе, включают и могут быть кислотами или основаниями. Органические кислоты и основания, примененные в настоящем изобретении, могут быть либо безводными, либо гидратированными (моно-, ди-, три-, тетра-, пента-, гекса-, гепта- и т.д.).

Термин “кислота” включает все фармацевтически или ветеринарно приемлемые неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как гидрогалогеновые кислоты, например, бромистоводородная и соляная кислоты, серные кислоты, фосфорные кислоты и азотные кислоты. Органические кислоты включают все фармацевтически или ветеринарно приемлемые алифатические, алициклические или ароматические кислоты, дикарбоновые кислоты, трикарбоновые кислоты и жирные кислоты. Предпочтительными кислотами являются кислоты с линейными или разветвленными цепями, насыщенные или ненасыщенные C_1 - C_{20} алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно имеют заместители в виде галогенов или гидроксильных групп, или C_6 - C_{12} ароматические карбоксильные кислоты. Примерами таких кислот являются угольная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валериановая кислота, α -гидрокси кислоты, такие как гликолевая кислота, тиогликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, виннокаменную кислоту и

малеиновую кислоту. Примером трикарбоновых кислот является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически или ветеринарно приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоксильные кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, сек-масляную кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстериновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, гликогептоновую кислоту и лактобионовую кислоту, галловую кислоту, салициловую кислоту, малоновую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту или их смесь.

Термин "основание" включает все фармакологически или ветеринарно приемлемые неорганические или органические основания. Такие основания включают, например, соли щелочных и щелочноземельных металлов, такие как литиевые, натриевые, калиевые, магниевые или кальциевые соли. Органические основания включают общие гидрокарбильные и гетероциклические соли аминов, которые включают, например, морфолиновые и пиперидиновые соли.

Антиоксиданты, применяемые в этом настоящем изобретении, хорошо известны специалистам, и особенно предпочтительные антиоксиданты включают, но не ограничиваются этим, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, пропилгаллат, тиосульфат натрия или их смесь. Предпочтительно антиоксиданты и/или стабилизаторы, применяемые в этом изобретении, солюбилизуются в подходящем органическом растворителе, хорошо известном специалистам. Примеры органических растворителей включают, но не ограничиваются этим, спирты с линейными или разветвленными цепями, такие как метиловый спирт, этиловый спирт, пропиловый спирт, бутиловый спирт, изопропиловый спирт и подобные, другие растворители включают, но не ограничиваются этим, бензилбензоат, кродамол, миглиол, этиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, glycerol formal (смесь 5-гидрокси-1-3-диоксана и 4-гидроксиметил-1,3-диоксалана в соотношении 60:40), N-метилпирролидон, сорбитол, пентаэритрол и тому подобное.

Определение количества стабилизатора, которое эффективно для обеспечения снижения или предотвращения деградации, катализируемой кислотой или основанием, что приводит к изменению pH композиции настоящего премикса до значений pH примерно от 4 до 6 и, таким образом, увеличивает срок хранения продукта от шести до двадцати четырех месяцев, предпочтительно от девяти до восемнадцати месяцев и более предпочтительно от девяти до двенадцати месяцев, сделано путем увеличения небольших количеств стабилизаторов в дополнение к тем количествам, которые обычно присутствуют в композиции. Сравнение было проведено на примере премикса IVOMEX®. Предпочтительные количества стабилизатора составляют примерно от 0,3 до 1,5% (вес/вес), более предпочтительные количества - от 0,3 до 1,2% (вес/вес). Наиболее предпочтительное увеличенное количество стабилизатора составляет примерно от 0,4 до 0,5% (вес/вес).

Это изобретение включает все производные авермектина, известные специалистам. Особенно предпочтительная стабилизированная композиция кормового премикса или аналогичной корму смеси, включающей производные авермектина или милбемицина, включает, но не ограничивается этим, милбемицин, милбемицин оксим, абамектин, моксидектин, эмамектин, эпиномектин, дорамектин, селемектин и ивермектин.

В наиболее предпочтительном воплощении настоящее изобретение обеспечивает

композицию стабилизированного кормового премикса или аналогичной корму смеси для лечения или профилактики паразитарных инвазий у свиней и лошадей, включающую:

- (а) 0,62% (вес/вес) ивермектина;
- (б) фармацевтически или ветеринарно приемлемый эксципиент, состоящий из:
 - (1) 8,00% (вес/вес) полиоксил 40 гидрогенированного касторового масла;
 - (2) 20,80% (вес/вес) перегнанных моноглицеридов;
 - (3) 0,13% (вес/вес) бутилированного гидрокисанизола, пропилгаллата и 0,02% (вес/вес) безводной лимонной кислоты в 0,35% (вес/вес) в пропиленгликоле;
 - (4) 69,6% (вес/вес) тонко измельченных початков кукурузы; и
 - (в) 0,48% (вес/вес) увеличение безводной лимонной кислоты.

Термин “эксципиент” подразумевает все ингредиенты композиции, которые не являются активными ингредиентами. Эксципиент может включать, но не ограничиваться растворителями, восками, антиоксидантами, стабилизаторами, ПАВ, жидкими или твердыми носителями, агентами, предотвращающими слипание, и тому подобным.

Кроме того, соединения настоящего изобретения вводятся в состав корма, следовательно, они должны быть диспергированы непосредственно в корме, или применяются как в виде подливки к корму или в виде порошка, который затем может быть добавлен к конечному корму, или необязательно вводиться самостоятельно.

Когда соединения, описанные здесь, вводятся как компоненты корма животных, в растворенном или суспендированном в питьевой воде виде, обеспечивается композиция, в которой активные соединения хорошо суспендированы в инертном носителе или разбавителе. Инертный носитель означает такой носитель, который не будет реагировать с антипаразитическим агентом и который может безопасно вводиться животным. Предпочтительно, носитель для введения с кормом является тем носителем, который является или может быть ингредиентом рациона животного.

Подходящие композиции включают кормовые премиксы или добавки, в которых настоящие соединения представлены в относительно больших количествах и которые являются подходящими для непосредственного скармливания животному или для добавления к корму либо непосредственно, либо после промежуточного разведения или стадии смешивания. Типичные носители или разбавители, подходящие для таких композиций, включают, например, перегнанные высушенные зерна, кукурузную муку, цитрусовую муку, остатки ферментации, перемолотые раковины устриц, растворимые компоненты черной патоки, измельченные початки кукурузы, отруби пшеницы грубого помола, съедобные молотые кормовые бобы, соевую муку, дробленый известняк и подобное. Соединения настоящего изобретения диспергируются непосредственно в носителе с применением таких способов, как перемалывание, перемешивание, дробление, разрушение.

Примеры IGR соединений, которые могут применяться при составлении композиции настоящего изобретения, включают соединения, которые имитируют ювенильные гормоны и ингибиторы синтеза хитина. Предпочтительные соединения, которые имитируют ювенильные гормоны, включают азадирахтин, диофенолан, феноксикарб, гидропрен, кинопрен, метопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирахтин, 4-хлоро-2-(2-хлоро-2метилпропил)-5-(6-иодо-3-пиридилметокси)пиридин-3(2H)-один.

Предпочтительные ингибиторы синтеза хитина включают хлорфлуазурон, циромазин, дифлубензурон, флуазурон, флупиклозурон, флуфенозурон,

гексафлумурон, лифенурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлумурон. Эти соединения обозначаются их международными общепринятыми названиями (The Pesticide Manual, 10 th edition, 1994, Ed. Clive Tomlin, Great Britain).

5 Ингибиторы синтеза хитина включают также соединения, такие как
 1-(2,6-дифторобензоил)-3-(2-фторо-4-(трифторометил))фенилмочевина,
 1-(2,6-дифторобензоил)-3-(2-фторо-4-(1,1,2-тетрафтороэтокси))фенилмочевина и
 1-(2,6-дифторобензоил)-3-(2-фторо-4-трифторометил)фенилмочевина
 новалурон (Novaluron, производство итальянской компании Isagro).

10 Предпочтительные IGR соединения включают метопренес, пирипроксифенс,
 гидропрен, циромазин, луфенурон,
 1-(2,6-дифторобензоил)-3-(2-фторо-4-(трифторометил)фенилмочевину и новалурон,
 оказывающие овицидальный или/и ларвицидальный эффект на незрелые стадии
 различных эктопаразитов. См., например, патент США №5439924. FR-A-2713889 и
 15 патенты США №6797724, 6685954, 6413542, 6096329, каждый из которых вместе с
 документами, цитированными в каждом из этих патентов, включен, таким образом, в
 настоящее описание в качестве ссылки, поскольку IGR в этом отношении могут быть
 полезны в области настоящего изобретения.

20 Антиоксиданты, примененные в настоящем изобретении, хорошо известны
 специалистам. Примерами антиоксидантов являются (но этим не ограничиваются)
 альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, фумаровая кислота,
 яблочная кислота, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, н-пропилгаллат, ВНА
 (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол),
 25 монотиоглицерол и подобное.

Воски настоящего изобретения применяются для защиты активных ингредиентов,
 Примеры восков включают перегнанные моноглицериды, трибегенат глицерина,
 тримирилат глицерина и гидрогенизированные глицериды кокоса.

30 Большое количество ПАВ различной степени гидрофобности или гидрофильности
 может быть приготовлено путем взаимодействия спиртов или полиспиртов с рядом
 природных и/или гидрогенизированных масел. В большинстве случаев применяемыми
 маслами является касторовое масло или гидрогенизированное касторовое масло, или
 съедобное растительное масло, такое как кукурузное масло, оливковое масло,
 35 арахисовое масло, масло косточек пальмы, масло косточек абрикосов, соевое масло
 или миндальное масло. Предпочтительные спирты включают глицерин,
 пропиленгликоль, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбитол или пентаэритритол.
 Среди этих ПАВ, образованных путем этерификации, предпочтительными
 40 гидрофильными ПАВ являются PEG-35 касторовое масло (Incrocas-35), PEG-40
 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor RH 40), PEG-25
 триолеат (TAGAT.RTM.TO), PEG-60 глицериды кукурузы (Crovol M70), PEG-35
 миндальное масло (Crovol A70), PEG-40 масло из косточек пальмы (Crovol PK70), PEG-
 50 касторовое масло (Emalex C-50), PEG-50 гидрогенизированное касторовое
 45 масло (Emalex HC-50), PEG-8 каприновые/каприловые глицериды (Labrasol) и PEG-6
 каприновые/каприловые глицериды (Softigen 767). Предпочтительные гидрофобные
 ПАВ этого класса включают PEG-5 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-7
 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-9 гидрогенизированное касторовое
 50 масло, PEG-6 кукурузное масло (Labrafil.RTM M 2125 CS), PEG-6 миндальное
 масло (Labrafil.RTM M 1966 CS), PEG-6 масло абрикосовых косточек (Labrafil.RTM
 M 1944 CS), PEG-6 оливковое масло (Labrafil.RTM M 1980 CS), PEG-6 арахисовое
 масло (Labrafil.RTM M 1969 CS), PEG-6 гидрогенизированное масло косточек

пальмы (Labrafil.RTM M 2130 BS), PEG-6 масло косточек пальмы (Labrafil.RTM M 2130 BS), PEG-6 триолеин (Labrafil.RTM M 2735 CS), PEG-8 кукурузное масло (Labrafil.RTM M 2609 CS), PEG-20 глицериды кукурузы (Crovol M40) и PEG-20 глицериды миндаля (Crovol 40).

Следующие примеры приводятся с целью иллюстрации приготовления композиций изобретения, но не с целью его ограничения.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Пример 1

Приготовление стабилизированного кормового премикса, включающего ивермектин в качестве активного ингредиента

Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло нагревали до 75-85°C. При этой температуре к нему добавляли перегнанные моноглицериды. После получения гомогенного раствора к смеси добавляли ВНА, н-пропилгаллат, безводную лимонную кислоту и пропиленгликоль, а затем ивермектин. Температура раствора поддерживалась равной 75-85°C. В миксер подходящего размера помещали тонко измельченные кукурузные початки и при непрерывном перемешивании температуру повышали до 75-85°. Затем к нагретым кукурузным початкам добавляли горячий раствор ивермектина и смесь перемешивали до тех пор, пока она не становилась гомогенной. Затем сосуд охлаждали при постоянном перемешивании до температуры продукта ниже 40°C.

Количество ингредиентов, применяемых для приготовления композиции настоящего изобретения	
ИНГРЕДИЕНТ	КОМПОЗИЦИЯ (вес./вес.%)
Ивермектин	0,62
Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло	8,00
Перегнанные моноглицериды	20,80
Бутилированный гидроксизанол	0,10
Пропилгаллат	0,03
Безводная лимонная кислота	0,02
Пропиленгликоль	0,35
Дополнительная безводная лимонная кислота	0,48
Тонко измельченные кукурузные початки	QS100

При оценке стабильности продукта (таблица 1), приготовленного без добавления дополнительного количества лимонной кислоты, было выявлено, что количество ивермектина (определено с применением Ivermectin Assay) постоянно уменьшается во времени при хранении в условиях VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products, GL3, May 1999, условия: 25°C/60% RH, 30°C/60% RH и 40°C/60% RH). Результаты, полученные через 9 месяцев изучения стабильности продукта, содержащего увеличенное количество лимонной кислоты (0,48%), продемонстрировали улучшение стабильности. Результаты показаны в таблице II.

Сравнение стабильности ивермектина при различных температурах и относительной влажности без и с добавлением увеличенного количества лимонной кислоты в течение 9 месяцев						
Без добавления увеличенного количества лимонной кислоты			С добавлением увеличенного количества лимонной кислоты			
№ анализа	Время, месяцы	Анализ ивермектина 25°C/60% RH	Время, месяцы	Анализ ивермектина		
				25°C/60%RH	30°C/60%RH	40°C/60%RH
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	100,3	100,2	-
5	2	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				
10	3	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				
15	4	98,3				
	13	97,2				
	19	95,7				
	24	92,0				
	29	92,5				
20	5	98,2				
	13	98,2				
	24	96,8				

В Таблице III приведено сравнение количества ивермектина (в процентах) и продуктов его деградации в течение одного (1) месяца в различных условиях хранения, когда к композиции, которая уже содержит 0,02% безводной лимонной кислоты, добавлено различное количество (в процентах) безводной лимонной кислоты (таблица I).

Таблица III					
Сравнение % ивермектина и % продуктов деградации при хранении в течение 1 месяца при различных условиях					
№ анализа	% добавленной лимонной кислоты	Условия хранения	Ивермектин, %	2-эпимер, %	Моносахарид
1	0,28	5°C	0,59	0	0,10
		40°C/75% RH	0,55	0,17	0,13
		50°C/комн.	0,59	0,29	0,13
2	0,38	5°C	0,55	0	0,13
		40°C/75% RH	0,53	0,15	0,17
		50°C/КОМН.	0,56	0,26	0,17
3	0,3	5°C	0,57	0	0,17
		40°C/75% RH	0,55	0,14	0,19
		50°C/комн.	0,58	0,24	0,23
4	0,48	5°C	0,58	0	0,23
		40°C/75% RH	0,56	0,12	0,26
		50°C/комн.	0,59	0,22	0,30
5	0,73	5°C	0,56	0	0,23
		40°C/75% RH	0,54	0	0,31
		50°C/комн.	0,55	0,19	0,37

RH: относительная влажность
комн. - температура окружающей среды

В Таблице IV приведено сравнение процентного содержания ивермектина (label claim) и продуктов деградации ивермектина в указанной выше композиции (таблица I) при хранении до 18 месяцев в трех различных анализах, когда общее количество лимонной кислоты в композиции составляет примерно 0,6%.

Таблица IV

Анализ №1								
Условия хранения	Время (месяцы)	Анализ (ивермектин)	Родственные ивермектину соединения					
		95,0-105,0% Label claim Label claim 0,6% (в/в)	Макс. сумма 2,5% H ₂ V _{1a} (дельта) 2,3+ H ₂ V _{1a} изомеры	Макс. 1.0% 2- эпимера	Макс. 1.0% агликон	Макс. 1% моно- сахари д	Макс. 1% неспец. (каждое инд.)	Макс. 5% суммы продуктов деградации
25°C/60% RH								
	3	101,2-101,1	1,85	0	0,1	0,1	Макс. 0,3%	2,8
	6	104,7-104,3	1,8	0	0	0,15	Макс. 0,3%	2,95
	9	101,1-101,4	1,8	0,1	0,2	0,2	Макс. 0,3%	2,7
	12	98,3-99,4	1,8	0,15	0	0,15	Макс. 0,4%	3,0
	18	100,2-99,9	1,8	0,2	0	0,2	Макс. 0,5%	3,75
30°C/60% RH								
	3	99,3-100,4	1,8	0	0,15	0,1	Макс. 0,3%	2,7
	6	101,0-100,2	1,8	0,2	0	0,2	Макс. 0,3%	2,7
	9	100,6-99,7	1,9	0,3	0,2	0,2	Макс. 0,3%	2,7
	12	98,4-98,5	1,8	0,4	0	0,2	Макс. 0,3%	3,4
	18	97,5-98,3	1,9	0,6	0	0,3	Макс. 0,3%	4,7
40°C/75% RH								
	3	99,5-98,2	1,8	0,3	0,2	0,2	Макс. 0,3%	2,7
	6	96,4-96,0	1,85	0,8	0	0,4	Макс. 0,3%	3,9

Анализ №2								
Условия хранения	Время (месяцы)	Анализ (ивермектин)	Родственные ивермектину соединения					
5		95,0-105,0% Label claim Label claim 0,6% (в/в)	Макс. сумма 2,5% H ₂ B _{1a} (дельта) 2,3+ H ₂ B _{1a} изомеров	Макс. 1,0% 2- эпимер а	Макс. 1,0% агликон а	Макс. 1% моно- сахари да	Макс. 1% неспец. (каждое инд.)	Макс. 5% суммы продуктов деградации
25°C/60% RH								
10	3	101,8-101,3	1,8	0	0	0,1	Макс. 0,35%	2,7
	6	101,8-101,8	1,8	0	0	0,15	Макс. 0,4%	3,2
	9	103,3-103,6	1,8	0,1	0	0,15	Макс. 0,35%	2,9
15	12	98,4-98,5	1,7	0,15	0,1	0,2	Макс. 0,55%	3,2
	18	98,9-98,8	1,8	0,2	0	0,25	Макс. 0,5%	3,5
30°C/60% RH								
20	3	101,3-100,5	1,8	0	0	0,15	Макс. 0,35%	2,7
	6	101,6-100,9	1,8	0,2	0	0,2	Макс. 0,35%	3,0
	9	98,9-99,1	1,8	0,3	0,1	0,2	Макс. 0,35%	3,0
	12	98,5-99,1	1,8	0,4	0	0,2	Макс. 0,5%	3,5
25	18	97,7-98,2	1,8	0,6	0	0,3	Макс. 0,5%	4,7
40°C/75% RH								
	3	98,6-98,6	1,8	0,35	0	0,2	Макс. 0,3%	3,0
	6	97,5-97,2	1,8	0,7	0	0,4	Макс. 0,4%	3,9
30	Анализ №3							
Условия хранения	Время (месяцы)	Анализ (ивермектин)	Родственные ивермектину соединения					
25°C/60% RH								
35	3	102,0-101,8	1,8	0	0	0,1	Макс. 0,3%	2,7
	6	105,0-105,3	1,8	0	0	0,15	Макс. 0,3%	3,0
	9	100,7-99,5	1,85	0	0	0,2	Макс. 0,3%	2,7
40	12	101,4-102,1	1,8	0,1	0,1	0,15	Макс. 0,6%	3,2
	18	99,9-99,9	1,8	0,2	0	0,2	Макс. 0,5%	3,5
30°C/60% RH								
45	3	103,1-101,8	1,8	0	0	0,1	Макс. 0,3%	3,0
	6	102,6-103,6	1,8	0,1	0	0,2	Макс. 0,3%	3,0
	9	101,5-101,1	1,8	0,2	0,1	0,2	Макс. 0,3%	2,7
	12	99,9-100,6	1,8	0,3	0,1	0,2	Макс. 0,5%	3,5

50

	18	98,9-99,4	1,9	0,5	0	0,3	Макс. 0,5%	4,7
40°C/75% RH								
	3	99,1-101,0	1,9	0,3	0	0,2	Макс. 0,3%	3,0
5	6	98,7-98,1	1,9	0,6	0	0,4	Макс. 0,3%	4,0

Эти результаты подтверждают улучшенные характеристики стабильности настоящего изобретения со средним результатом анализа ивермектина выше 95% от лимита спецификации через 18 месяцев при хранении как при 25°C/60% RH, так и при 30°C/60% RH. Кроме того, согласно изобретению скорость деградации ивермектина лучше контролируется, причем общее количество продуктов деградации составляет менее 5% от лимита спецификации, который является максимальным уровнем продуктов деградации, позволяемым настоящим изобретением, и в настоящее время является одобренным спецификацией сроком хранения.

Применяя к данным, представленным в таблице IV и на Фигурах 4 и 5, линейную модель регрессии, мы получаем соотношение между содержанием ивермектина (Y) и сроком хранения лекарственного средства (X), выраженное в месяцах в виде следующего: $Y=101,4714+(-9,789569E-0,2)X$ в условиях хранения 25°C/60% RH и $Y=101,4181+(-0,18055759)X$ в условиях хранения 30°C/60% RH соответственно. Графики на Фигурах 4 и 5 показывают, что содержание ивермектина остается значительно выше 95% лимита, что в настоящее время одобрено спецификацией, даже при сроке хранения 24 месяца.

Данное выше описание изобретения имеет намерение иллюстрировать, а не ограничивать его. Специалисты в данной области техники могут осуществить различные изменения или модификации в воплощениях, описанных здесь. Это может быть сделано без отклонения от рамок и духа изобретения.

30

Формула изобретения

1. Кормовой премикс с увеличенным сроком хранения, включающий:
 - a) от 0,04 до 5% мас./мас., по меньшей мере, одного авермектина или милбемицина;
 - b) фармацевтически приемлемый эксципиент, включающий:
 - i) от 5 до 15% мас./мас. ПАВ, который выбран из группы, состоящей из полиоксил-40 гидрогенизированного касторового масла, PEG-50 касторового масла, PEG-60 глицерида кукурузы, PEG-60 миндального масла, PEG-40 масла из косточек пальмы и PEG-60 кукурузного масла; ii) от 5 до 25% мас./мас. воска, который выбран из группы, состоящей из перегнанных моноглицеридов, глицерилтрибегената, глицерилтримиристата и гидрогенизированных глицеридов кокоса; iii) от 0,1 до 2% мас./мас. антиоксиданта, который выбран из группы, состоящей из бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, аскорбиновой кислоты, метабисульфита натрия, пропилгаллата, тиосульфата натрия, пропиленгликоля, лимонной кислоты, безводной лимонной кислоты и их смеси;
 - iv) от 60 до 80% мас./мас. фармацевтически приемлемого носителя, который выбран из группы, состоящей из тонко измельченных початков кукурузы, кукурузной муки, цитрусовой муки, остатков ферментации, измельченных раковин устриц, отрубей пшеницы грубого помола, растворимых компонентов черной патоки, молотых кормовых бобов, соевой муки, дробленого известняка и сухих зерен;
 - c) от 0,3 до 1,5% мас./мас. дополнительного количества фармацевтически приемлемого кислотного стабилизатора в количестве, эффективном для снижения катализируемой кислотой или основанием деградации, по меньшей мере, одного

авермектина или милбемицина, и

d) необязательно эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения, регулирующего рост насекомых.

2. Премикс по п.1, в котором авермектин или милбемицин выбран из группы, состоящей из ивермектина, абамектина, эмамектинина, эприномектина, дорамектина, моксидектина и селамектина.

3. Премикс по п.1, в котором соединение, регулирующее рост насекомых, выбирается из группы, состоящей из азадирахтина, диофенолана, феноксикарба, гидропрена, кинопрена, метопрена, пирипроксифена, тетрагидроазадирахтина и 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-иод-3-пиридилметокси)пиридазин-3(2H)-она.

4. Премикс по п.1, в котором соединение, регулирующее рост насекомых, является соединением, которое ингибирует синтез хитина.

5. Премикс по п.4, в котором соединение, регулирующее рост насекомых, выбрано из группы, состоящей из хлорфлуазурина, цирромазина, дифлубензурина, флуазурина, флуциклоксурона, флуфеноксурона, гексафлумурина, луфенурина, тебуфенозида, тефлубензурина и трифлумурина.

6. Премикс по п.1, в котором соединение, регулирующее рост насекомых, выбрано из группы, состоящей из метопренов, пирипроксифенов, гидрофена, цирромазина, луфенурина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевины, новалурона и их смеси.

7. Премикс по п.1, в котором рН премикса равен 5.

8. Премикс по п.1, срок хранения которого увеличен с 6 до 24 мес.

9. Премикс по п.1, срок хранения которого увеличен с 9 до 18 мес.

10. Премикс по п.1, в котором стабилизатор выбран из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, гликолевой кислоты, тиогликолевой кислоты, галловой кислоты, малеиновой кислоты и их смеси.

11. Премикс по п.1, в котором стабилизатор является безводной лимонной кислотой.

12. Премикс по п.1, включающий

a) от 0,04 до 5% мас./мас. ивермектина;

b) фармацевтически приемлемый эксципиент, включающий:

i) от 5 до 15% мас./мас. полиоксил-40 гидрогенизированного касторового масла;

ii) от 5 до 25% мас./мас. перегнанных моноглицеридов;

iii) от 0,1 до 2% мас./мас. антиоксидантов, которые выбраны из группы, состоящей из бутилированного гидроксианизола, пропилгаллата, пропиленгликоля, лимонной кислоты, безводной лимонной кислоты и их смеси;

iv) от 60 до 80% мас./мас. тонко измельченных початков кукурузы;

c) от 0,3 до 1,5% мас./мас. дополнительного количества безводной лимонной кислоты для того, чтобы уменьшить катализируемую кислотой или основанием деградацию ивермектина, и

d) необязательно эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения, регулирующего рост насекомых, выбранного из группы, состоящей из метопренов, пирипроксифенов, гидрофена, цирромазина, луфенурина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)мочевины, новалурона и их смеси.

13. Премикс по п.1, в котором количество добавленного стабилизатора составляет от 0,3 до 1,2% мас./мас.

14. Премикс по п.1, в котором количество добавленного стабилизатора составляет от 0,4 до 0,5% мас./мас.

15. Премикс по п.1, согласно которому корм для животных является кормом для свиньи или кормом для лошади.

16. Способ увеличения срока хранения кормового премикса для животных, содержащего, по меньшей мере, одно фармацевтически активное соединение, являющееся соединением авермектина или милбемицина, включающий увеличение количества уже присутствующего стабилизатора в количестве, эффективном для уменьшения катализируемой кислотой или основанием дегградации соединения авермектина или милбемицина в премиксе.

17. Способ по п.17, согласно которому стабилизатор является безводной лимонной кислотой, и, по меньшей мере, один авермектин или милбемицин является ивермектином.

18. Способ по п.17, согласно которому количество добавленного стабилизатора составляет от 0,3 до 1,2% мас./мас.

19. Способ по п.17, согласно которому количество добавленного стабилизатора составляет от 0,4 до 0,5% мас./мас.

20. Способ по п.17, согласно которому срок хранения увеличен с 6 до 24 мес.

21. Способ по п.17, согласно которому срок хранения увеличен с 9 до 18 мес.

22. Способ по п.17, согласно которому корм для животных является кормом для свиньи или кормом для лошади.

23. Кормовой премикс для животных с увеличенным сроком хранения, состоящий, по существу, из

a) от 0,5 до 0,7% мас./мас. ивермектина;

b) фармацевтически приемлемого эксципиента, включающего

i) от 5 до 10% мас./мас. полиоксил-40 гидрогенизированного касторового масла;

ii) от 18 до 25% мас./мас. перегнанных моноглицеридов;

iii) от 0,1 до 0,2% мас./мас. бутилированного гидроксанизола, пропилгаллата и от 0,01 до 0,03% мас./мас. безводной лимонной кислоты в от 0,3 до 0,4% мас./мас. пропиленгликоля;

iv) от 65 до 75% мас./мас. тонко измельченных початков кукурузы;

c) от 0,4 до 0,55% мас./мас. дополнительного количества безводной лимонной кислоты и

d) необязательно эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, регулирующего рост насекомых, выбранного из группы, состоящей из метопренов, пирипроксифенов, гидрофена, цирромазина, луфенурана, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил) фенилмочевины, новалурона и их смеси.

24. Кормовой премикс для животных с увеличенным сроком хранения, состоящий, по существу, из

a) 0,62% мас./мас. ивермектина;

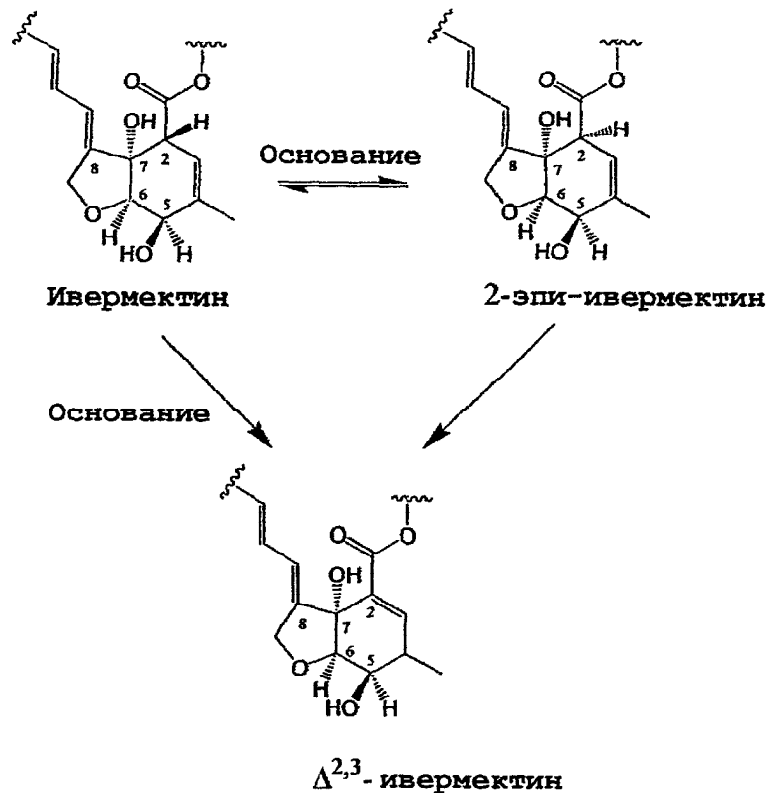
b) 8,00% мас./мас. полиоксил-40 гидрогенизированного касторового масла;

c) 20,8% мас./мас. перегнанных моноглицеридов;

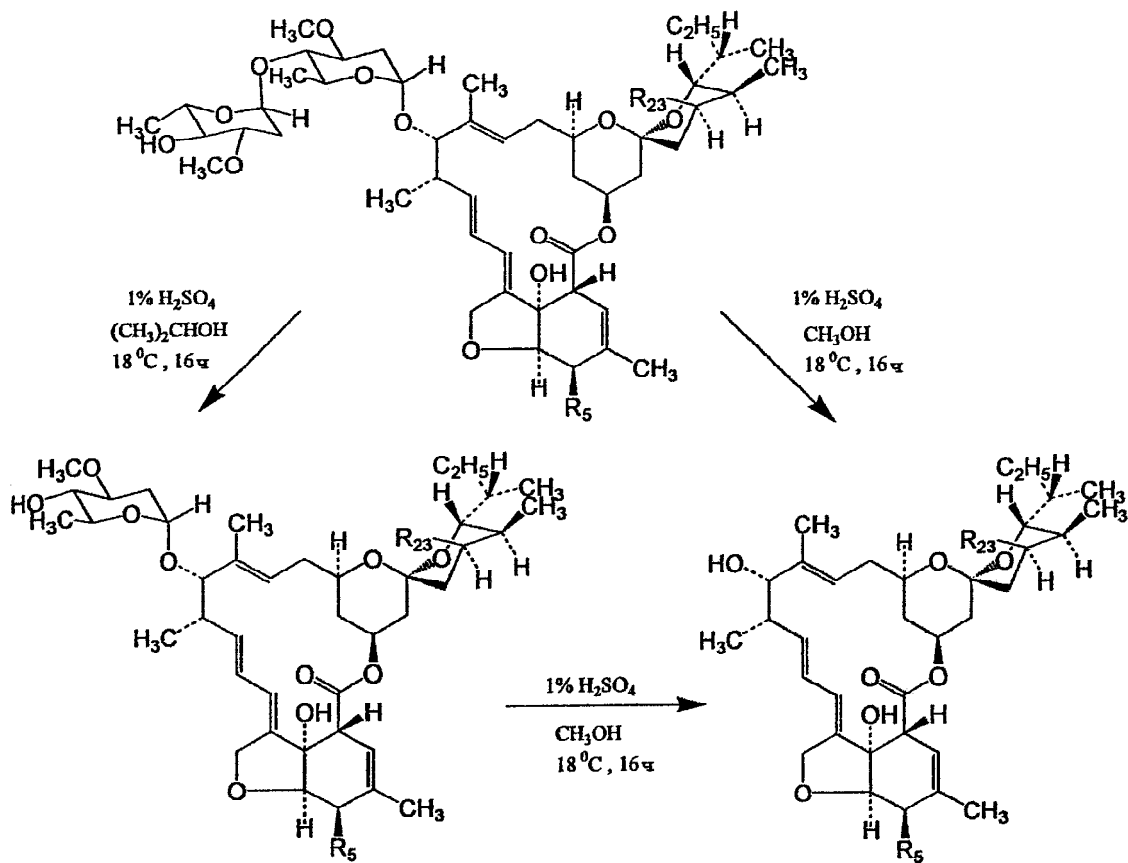
d) 0,13% мас./мас. бутилированного гидроксанизола, пропилгаллата и 0,02% мас./мас. безводной лимонной кислоты в 0,35% мас./мас. пропиленгликоля;

e) 69,6% мас./мас. тонко измельченных початков кукурузы и

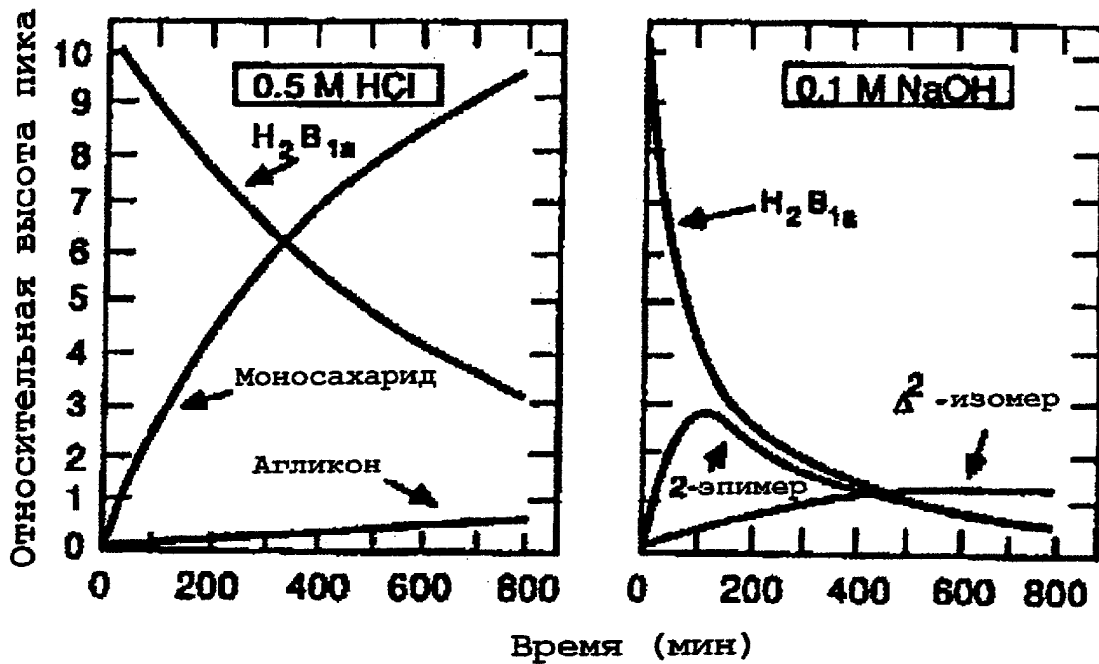
f) 0,48% мас./мас. добавленной безводной лимонной кислоты.



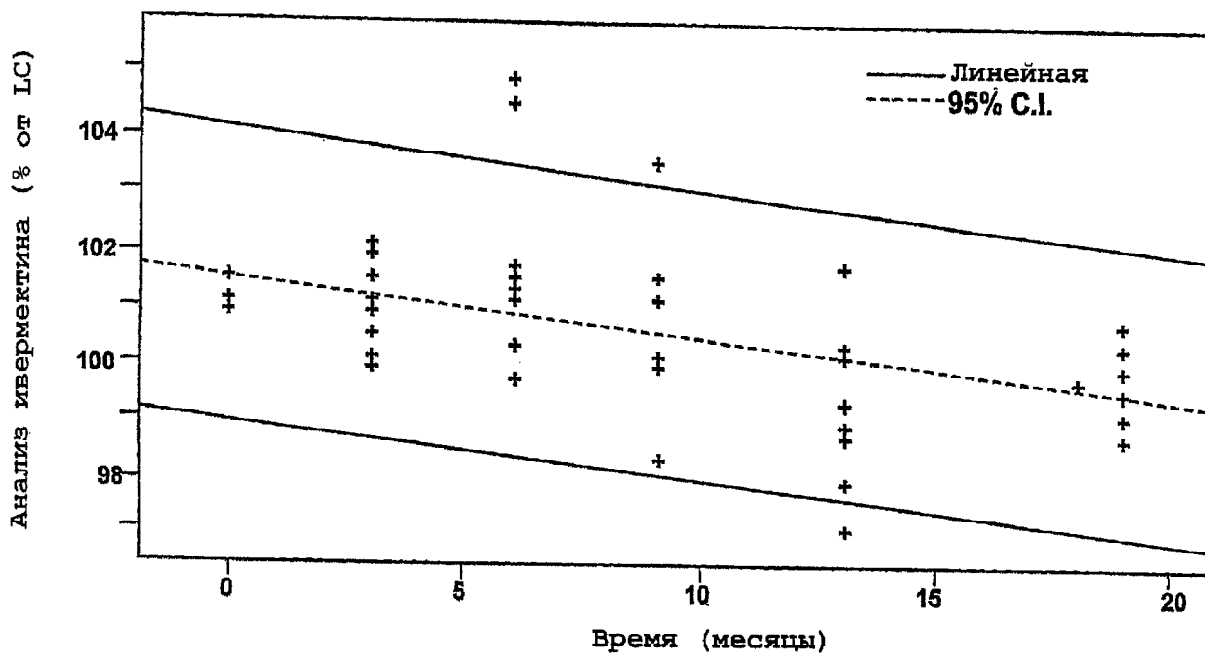
Фиг. 1



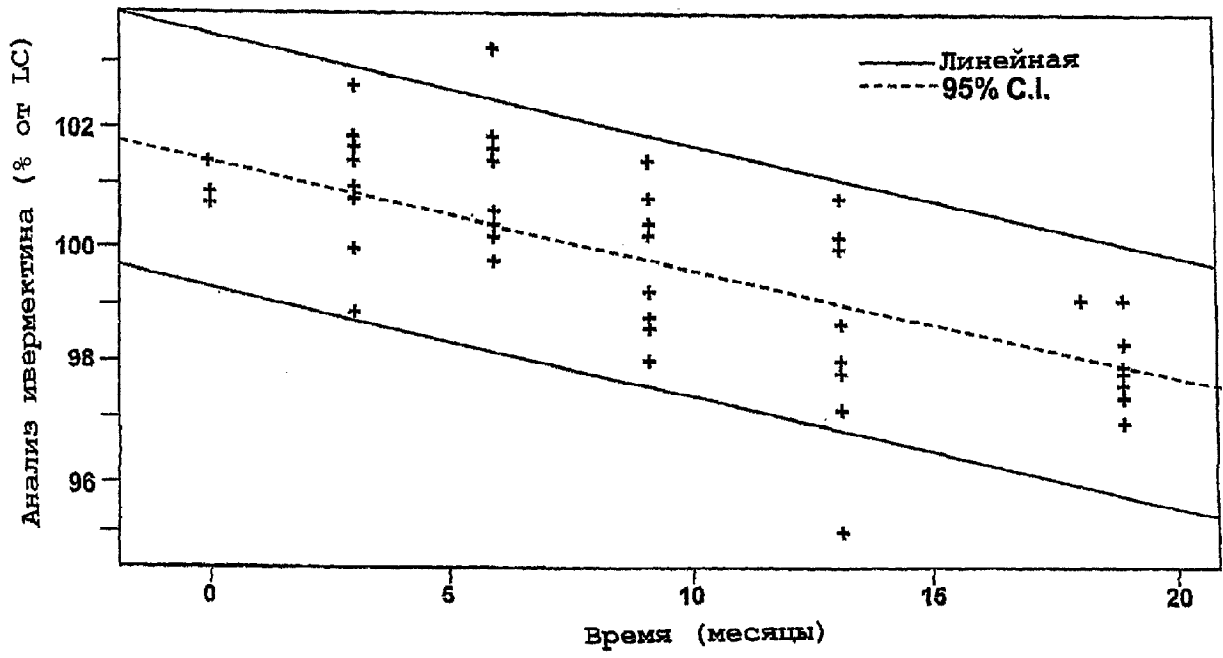
Фиг. 2



Фиг.3



Фиг.4



Фиг.5