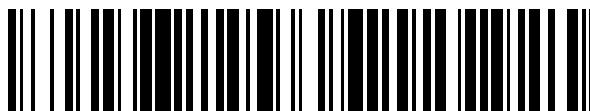


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 198 736**

51 Int. Cl.:

A01N 25/34 (2006.01)

A01N 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.1998** **PCT/EP1998/03727**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.1998** **WO98057540**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.1998** **E 98937504 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **26.04.2017** **EP 1022944**

54 Título: **Sistema repelente de lucha contra los parásitos**

30 Prioridad:

18.06.1997 EP 97401390

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

24.08.2017

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)

WIM DE KORVERSTRAAT 35

NL-5831 AN BOXMEER, NL

72 Inventor/es:

FOCHEUX, CATHERINE;

PUECH, MARIE-PIERRE;

KILLICK-KENDRICK, ROBERT y

KILLICK-KENDRICK, MIREILLE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

DESCRIPCIÓN

Sistema repelente de lucha contra los parásitos.

5 La presente invención hace referencia a un sistema repelente para el control de parásitos.

Un aspecto de la invención es un sistema repelente destinado al control de parásitos mediante la emisión controlada de un ingrediente activo que controla los parásitos, procedente de una matriz de polímeros que consta de:

- 10 un polímero de vinilo
un plastificante líquido del citado polímero, estando presente el mencionado plastificante en la cantidad máxima posible y manteniendo al mismo tiempo una mezcla seca y fluida de plastificante y polímero y
15 trifenil fosfato, estando presente el citado trifenil fosfato en cantidad suficiente como para actuar como portador del mencionado ingrediente activo.

En particular, un aspecto de la invención es un sistema en el que el polímero es cloruro de vinilo o copolímero, y/o un sistema en el que el plastificante líquido es un éster adípico o ftálico, y/o un sistema en el que la cantidad de trifenil fosfato se encuentra en el rango entre aproximadamente un 10 y un 35% en peso del sistema total.

El sistema parasitario puede producirse como se describe en la Solicitud de Patente Europea 539295.

La solicitud de Patente Japonesa JP-A-6109102 hace referencia a un collar repelente de insectos para perros o gatos, que está basado en la mezcla de un ingrediente activo repelente (por ejemplo, un piretroido), un prepolímero de uretano (isocianato), un poliol y micropartículas basado en un polímero de poliuretano. Los collares se emplean para controlar infecciones derivadas de mosquitos, garrapatas, piojos o pulgas.

La solicitud de Patente Europea EP 251 464 indica una composición con propiedades insecticidas y repelentes de insectos en forma de un gel de piretrin anhidro o un piretroido de aplicación tópica en la piel de un ser humano.

Como sistema preferido puede mencionarse una composición polimérica sólida para la emisión de un ingrediente activo de control parasitario que consta de un polímero de vinilo, un plastificante líquido y un ingrediente activo de control de parásitos, cuyo perfeccionamiento incluye trifenil fosfato en la citada composición, estando presente el mencionado trifenil fosfato en cantidad suficiente como para actuar de portador del mencionado ingrediente activo y precisamente una composición en la que la cantidad de trifenil fosfato se encuentra entre aproximadamente un 10 y un 35% en peso de la composición.

Un aspecto más específico de la invención es el sistema en el que el ingrediente activo es piretroido.

El piretroido puede seleccionarse a partir de los compuestos siguientes: deltametrin, acrinatrin, tralometrin, permetrin, cipermetrin, alfa metrin, cihalotrin, fenvalerata, ciflutrin, flucitrin, flucitrinato, fluvalinato, fanproatrin, bifentrin, esfenvalerato, alfacipermetrin, betaciflutrin, lambdacialotrin, tauflualinato o silafluofen.

Como piretroido preferido podemos mencionar el deltametrin.

El sistema repelente, de conformidad con la invención, combate los parásitos externos; se utiliza, en particular, para el control de ácaros, por ejemplo, garrapatas y sarna, rezo, insectos como piojos, chinches y distintos tipos de mosquitos que atacan mediante picaduras o mordiscos.

Un aspecto más específico de la invención es un sistema repelente para el control de parásitos en el que los parásitos son mosquitos del género phlebotomus.

La leishmaniosis canina provocada por la Leishmania infantum se extiende por todos los países de la zona mediterránea y muchos países latinoamericanos, especialmente Brasil. En la mayoría de los casos, es probable que todos los perros sufran la picadura de un mosquito infectado en la primera época de transmisión. Tras un período de incubación de hasta un año, o incluso más, algunos perros presentan síntomas clínicos de leishmaniosis y crecientes dosis de anticuerpos, en tanto que otros desarrollan una respuesta inmunológica con dosis bajas o negativas de anticuerpos, y ningún síntoma de la enfermedad. Los índices de frecuencia en perros serológicamente positivos en la zona mediterránea están normalmente en torno al 10%, pero pueden superar el 30%. En el sur de España, la mitad de los perros atendidos por veterinarios tienen leishmaniosis. Al aparecer los síntomas de la enfermedad, los perros que no reciben tratamiento mueren indefectiblemente. El tratamiento (por ejemplo, con antimoniales pentavalentes) es costoso y casi siempre va seguido de una recaída. No existen vacunas.

La importancia de la leishmaniosis canina como problema veterinario queda ensombrecida por el hecho de que los perros actúan como depósitos de la leishmaniosis visceral para la población humana y, al parecer, las tentativas para controlar la leishmaniosis canina siempre van encaminadas a reducir el riesgo de infección en el hombre, no en los perros. Sin embargo, con la excepción de la China occidental, donde la leishmaniosis canina y la enfermedad humana fueron erradicadas mediante la destrucción de todos los perros, los resultados de las campañas de control han sido decepcionantes. Puesto que los vectores no son firmemente endofágicos (alimentación en el interior) o endofílicos (descanso en el exterior), el hecho de rociar las casas con insecticidas no reducirá de forma significativa el riesgo de infección, y las costosas campañas destinadas a disminuir el depósito de infección seleccionando perros serológicamente positivos han chocado con la oposición de los propietarios, alcanzando sólo un limitado éxito.

Entre el vector probable o demostrado de leishmaniosis canina en la zona mediterránea encontramos los géneros *Phlebotomus perniciosus* (Francia, España, Portugal, Magreb), *P. ariasi* (Francia, España, Portugal, Marruecos), *P. perfiliewi* (Italia, Grecia, Serbia, Magreb), *P. tobii* (Grecia, Chipre, Siria), *P. neglectus* (Grecia), *P. syriacus* (Siria, Líbano, Israel) y *P. langeroni* (Egipto). La biología de estos mosquitos estrechamente vinculados es similar. Los mosquitos hembras (pero no los machos) se alimentan de la sangre de cualquier mamífero, preferentemente cánidos. Pican por la noche cuando mayor es la actividad en el exterior. Por lo tanto, el riesgo de infección es algo superior en el exterior que en el interior.

En Centroamérica y Sudamérica, distintas especies de mosquitos (principalmente *Lutzomyia longipalpis*, pero también *Lu. Evansi* en zonas de Colombia y Venezuela) son portadoras del parásito estrechamente relacionado (*Leishmania chagasi*). Al igual que en la zona mediterránea, los perros resultan normalmente infectados, pero la frecuencia de la enfermedad en el hombre es en general más alta, especialmente en Brasil. El vector principal en los Neotrópicos está presente en enormes cantidades, tanto en el interior como en los alrededores de las casas, y se alimenta de cualquier mamífero o ave. Su distribución es amplia y es imposible de controlar.

Como aspecto preferido de la invención, el sistema repelente para el control de parásitos es un collar canino, por ejemplo, un collar que contenga de 2 a 6 g de deltametrin por cada 100 g de collar, siendo 4 g la cantidad óptima de deltametrin por cada 100 g de collar.

Otro aspecto de la invención es la protección de los perros contra las picaduras de los mosquitos del género *phlebotomus* mediante un collar de deltametrin destinado a controlar la leishmaniosis canina.

Los collares caninos con deltametrin protegen a los perros de casi todas las picaduras de los mosquitos *phlebotomus* durante un período de 34 semanas. Pese a que no cabe esperar una protección completa contra la leishmaniosis, el riesgo de los perros portadores de collares deberá quedar reducido a un grado insignificante en comparación con el de los perros sin collar. Por añadidura, al quedar los mosquitos aislados, en el caso de perros portadores de collares, una gran proporción de aquellos muere en un plazo de dos horas. La conclusión es que los collares poseen grandes efectos letales y antiingestión para los mosquitos *phlebotomus* que permanecen durante el ciclo completo del mosquito.

Son dos las formas en que pueden utilizarse los collares. En primer lugar, ofrecen a los propietarios un sistema para proteger a sus perros de la leishmaniosis canina. Y en segundo, ofrecen una herramienta única para el control de la leishmaniosis visceral humana, siendo los perros la principal fuente de infección. Puesto que los collares rompen el contacto entre perros y mosquitos, es posible que su empleo a nivel universal detuviera la circulación del parásito, desapareciendo así la enfermedad humana.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la invención y demuestran cómo puede llevarse a la práctica:

EJEMPLO 1:

Los collares caninos fueron fabricados con la fórmula siguiente (porcentaje en peso):

PVC (peso mol. med.)	40,6
Estabilizador (CZ19A)	0,4
Aceite epoxídico	5,0
Diocil adipato	18,0
Trifenil fosfato	32,0
Deltametrin	4,0

EJEMPLO 2:

Con una masa métrica media de 0,390 g/cm, un collar cortado a 48 cm pesa 18,72 g. A efectos de simplificación, este peso queda redondeado a 19 g. Considerando que la concentración de deltametrin en el collar es de 40 mg/g, las fórmulas unitarias son las siguientes:

Nombre del ingrediente	Fórmula unitaria del collar
Deltametrin	0,760 g
Mezcla de jabón Organo Ca-Zn	0,095 g
Aceite de soja epoxídico	0,950 g
Adipato de diisooctil	3,420 g
Trifenil fosfato	5,890 g
Dióxido de titanio	0,285 g
Polivinil cloruroq.s.	19,000 g

Materiales y métodos

Collares caninos consistentes en una tira de 48 cm de polivinil cloruro (PVC), con un peso de 20 g, impregnados de 40 g de deltametrin.

Procedimiento experimental, 1, 2, 3, 4, 13, 20, 26 y 34 semanas después de la colocación de collares impregnados de deltametrin, dos perros experimentales fueron sedados y colocados en redes

independientes durante 2 h con 160-200 mosquitos hembras (y aproximadamente 25 machos) del género *Flebotomus perniciosus*. Otros dos perros sin collares quedaron igualmente expuestos como controles. Al término de las dos horas de exposición, se retiraron los collares de los perros recogiendo todos los mosquitos muertos, que se mantuvieron a temperatura ambiente hasta el día siguiente (en caso de que se recuperaran tras el experimento) y a continuación fueron contados, examinados con un microscopio de disección y registrados como devorados o no devorados. Se recogieron los mosquitos muertos y se mantuvieron durante 20 h a 19-24°C en jaulas cúbicas de 16 cm con tela metálica suspendida, teniendo en cuenta la posibilidad de que algunos mosquitos de los perros portadores de collar pudieran haber recibido una baja dosis de insecticida provocando una muerte retardada. Tras el citado período, fueron clasificados de la manera siguiente: I) vivos y devorados; II) vivos y no devorados, III) muertos y devorados, o IV) muertos y no devorados.

Al inicio de los experimentos, los perros, identificados mediante números tatuados, eran beagles hembras de laboratorio, de 7 meses de edad. Cinco perros portadores de collares fueron introducidos de forma independiente en grandes recintos en el exterior, con casetas para perros. Se colocó, también en un recinto en el exterior, a dos perros de control sin collares, a 25 m de los perros portadores de collares. A efectos de garantizar la ausencia de variación en las respuestas de los perros a las picaduras de los mosquitos que pudieran perturbarlos, todos fueron sedados con Ketamina® y Dormitor® (SmithKline Beecham) antes de cada experimento, por vía intravenosa en forma de mezcla de 0,6-0,9 ml de cada medicamento por cada 10 kg de peso corporal (dependiendo de la reacción de los animales en una ocasión anterior). Con estas dosis, la sedación fue satisfactoria durante las 2 h completas de exposición. Los mosquitos procedían de una colonia de laboratorio cerrada del género *Phlebotomus perniciosus* originaria de España. La edad de los mosquitos colocados en las redes con los perros era de 7-15 días, es decir, la edad en que las hembras de esta especie se alimentan con mayor rapidez en las condiciones de los experimentos. Se extrajeron mosquitos de la misma edad de jaulas de almacenamiento (45 cm cúbicos) y se distribuyeron con un aspirador en cuatro jaulas pequeñas (16 cm cúbicos). Se trasladaron a las redes 15-30 minutos antes de los experimentos. Se contaron los mosquitos muertos de las jaulas pequeñas y se dedujo la cantidad del total. Al abrir las cremalleras en la parte inferior de las redes para meter o sacar a los perros, o capturar de nuevo a los mosquitos, se encendieron las luces para atraer a los mosquitos hasta la parte superior de las redes. Los perros eran examinados, medida que se les sacaba al término de la exposición, para comprobar los mosquitos muertos o ingeridos (que raras veces estaban presentes). Las personas que se introducían en las redes para recuperar a los mosquitos llevaban monos a efectos de evitar las picaduras.

Resultados:

Los efectos antiingestión de mosquitos capturados en los ensayos entre 2 y 34 semanas, después de que los perros empezaran a llevar collares impregnados con deltametrin, quedaron demostrados por el hecho de que fueron 1911 hembras las que resultaron devoradas en el caso de los perros sin collar (de control) y 75 en los perros con collar.

Más del 70% de los mosquitos hembras fueron devorados en el caso de los perros de control en las semanas 2-34 en comparación con <13% en los perros con collar.

Efecto letal. En cuanto a los mosquitos expuestos a los perros 1 semana después de haberles puesto los collares, antes de que el insecticida de los collares se hubiera extendido por completo por el pelo de los perros, la tasa de mortalidad de los mosquitos tras 2 h de exposición fue la menor, como cabía esperar (un 21% y un 25%). En los ensayos de las semanas 2 a 34, las proporciones de *P. perniciosus* muertos en las redes de perros con collar fueron de un 25-64%, muy superiores al 1,1-12,0% muertos en las redes de los perros sin collar (de control). En cada pareja de perros, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en las proporciones de mosquitos muertos en las redes al término del aislamiento de 2 h.

La mortalidad total de los mosquitos fue <16% en los perros de control y >45% en los perros con collar.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Uso de deltametrin en la fabricación de un medicamento en forma de un sistema repelente para el control de parasitos en forma de un collar destinado a proteger a los perros de las picaduras de los mosquitos phlebotomus.
- 10 2.- Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, donde el deltametrin se libera a partir de una matriz de polímeros que comprende un polímero de vinilo, un plastificante líquido del citado polímero, estando presente el mencionado plastificante en la cantidad máxima posible pero manteniendo al mismo tiempo una mezcla seca y fluida de plastificante y polímero, y trifenil fosfato, estando presente el citado trifenil fosfato en una cantidad suficiente para actuar como portador de deltametrin.
- 15 3.Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, donde el collar comprende de 2 a 6 g de deltametrin por cada 100 g de collar.