



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 697**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01) **A61K 31/34** (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01) **A61K 31/115** (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01909165 .1**

96 Fecha de presentación : **12.02.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1299108**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2003**

54

Título: **Formulación antiparasitaria y método de fabricación de esta formulación.**

30

Prioridad: **16.02.2000 US 504830**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

73

Titular/es: **TEVA ANIMAL HEALTH, Inc.**
3915 South 48th Street Terrace
St. Joseph, Missouri 64503, US

72

Inventor/es: **Mihalik, Richard**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 357 697 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación antiparasitaria y método de fabricación de esta formulación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una formulación antiparasitaria y a un método para fabricar la formulación. Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación antiparasitaria para su uso en aplicaciones veterinarias.

Actualmente, el closantel, un agente antiparasitario, se encuentra disponible en una forma inyectable o como una solución oral. Una desventaja con estas formulaciones antiparasitarias de closantel es que no están disponibles en una forma epicutánea.

10 El documento RU 2097043 describe composiciones que comprenden cipermetrina, una baja cantidad (2,62-4,62%) de xileno, piperonilo, butóxido, N-metilo, pirrolidona, ácido acético y emulsionante.

15 La ivermectina, otro agente antiparasitario que destruye parásitos distintos de closantel, puede adquirirse en una forma inyectable, o como una formulación epicutánea, en forma de pasta, como una solución oral o en forma masticable. Las formulaciones inyectables de ivermectina actualmente disponibles contienen glicerol formal o propilenglicol para disolver la ivermectina. Las formulaciones epicutáneas de ivermectina actualmente disponibles contienen alcohol isopropílico o una mezcla de ácidos y ésteres caprílicos para disolver la ivermectina.

20 Una desventaja con las formulaciones actualmente disponibles de ivermectina tanto inyectables como epicutáneas, es que ninguna de estas formulaciones disolverá el closantel ni formulaciones antiparasitarias similares en concentraciones suficientes para ser útiles. Otra desventaja con las formulaciones epicutáneas de ivermectina disponibles es que solamente tienen una concentración de hasta el 0,5% en peso por volumen (p/v) de ivermectina.

25 Adicionalmente, una desventaja con las formulaciones antiparasitarias actualmente disponibles es que ni el closantel ni la ivermectina están disponibles en una formulación unitaria y por lo tanto un espectro ampliado de protección parasitaria no está disponible en una formulación unitaria. Además, los agentes antiparasitarios que incluyen, pero sin limitación, closantel e ivermectina, no pueden combinarse en formulaciones epicutáneas actualmente disponibles de manera que los dos agentes antiparasitarios se conserven en solución.

30 Con objeto de superar estas desventajas, se necesita una formulación antiparasitaria que contenga un sistema de administración del disolvente eficaz que permita disolver uno o más agentes antiparasitarios, especialmente closantel e ivermectina en combinación. Además, la formulación antiparasitaria resultante debe poder usarse de forma epicutánea o inyectable. Además, el sistema de administración del disolvente debe poder mantener mayor cantidad de agentes antiparasitarios que en las formulaciones anteriores.

RESUMEN DE LA INVENCION

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación antiparasitaria que contenga más de un agente antiparasitario o una mayor cantidad de un solo agente antiparasitario que las formulaciones convencionales que pueda administrarse como un producto epicutáneo para facilitar una administración más fácil de la formulación antiparasitaria.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación antiparasitaria que contenga al menos dos agentes antiparasitarios diferentes para obtener un espectro ampliado de protección parasitaria.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para fabricar una formulación antiparasitaria que consiga los objetivos anteriormente citados.

40 Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para administrar una formulación antiparasitaria que consiga los objetivos anteriormente citados.

45 De acuerdo con la presente invención, los objetivos anteriormente citados y otros se consiguen mediante una formulación antiparasitaria epicutánea e inyectable que comprende una mezcla de al menos un disolvente de pirrolidona, al menos un disolvente de unión presente en una cantidad del 10 al 90% p/v seleccionado del grupo que consiste en monobutíler de dietilenglicol, benzil benzoato, xilenos y cualquier combinación de los mismos y al menos un agente antiparasitario. En la formulación pueden incluirse uno a más agentes antiparasitarios. Preferiblemente, la formulación contiene closantel e ivermectina. Otro aspecto de la presente invención es un método para fabricar esta formulación antiparasitaria. Este método incluye mezclar un disolvente de pirrolidona y un disolvente de unión para formar una solución de disolventes y añadir uno o más agentes antiparasitarios a la solución de disolventes. La formulación antiparasitaria de la presente invención puede administrarse a un animal. Los métodos para la administración incluyen proporcionar la formulación antiparasitaria descrita anteriormente y aplicar esta formulación en la piel de un animal, en el que la formulación puede absorberse a través de la piel del animal.

55 La presente invención también proporciona un método para fabricar una formulación antiparasitaria, que comprende mezclar al menos un disolvente de pirrolidona y al menos un disolvente de unión presente en una

cantidad del 10 al 90% p/v, para formar una solución de disolventes y añadir al menos un agente antiparasitario a dicha solución de disolventes.

A continuación, en la siguiente descripción, se expondrán en parte objetos adicionales, ventajas y nuevas características de la invención, y en parte resultarán obvias para los expertos en la materia después del siguiente examen o de lo que puede aprenderse a partir de la realización práctica de la invención. Los objetos y ventajas de la invención pueden realizarse y conseguirse mediante los instrumentos y combinaciones particularmente indicadas en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

La formulación antiparasitaria de la presente invención es una formulación epicutánea o inyectable para la protección contra parásitos. La formulación incluye un sistema de administración de disolvente y uno o más agentes antiparasitarios. El sistema de administración de disolvente incluye una mezcla de un disolvente de pirrolidona y al menos un disolvente de unión presente en una cantidad del 10 al 90% p/v seleccionado del grupo que consiste en monobutiléter de dietilenglicol, benzil benzoato, xilenos y cualquiera de sus combinaciones. Esta mezcla proporciona un sistema disolvente único que permite disolver eficazmente uno o más agentes antiparasitarios cuando se añaden a los disolventes.

El disolvente de pirrolidona que puede usarse en la formulación de la presente invención incluye, pero sin limitación, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,5-dimetil-2-pirrolidona, 3,3-dimetil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-etoxi-2-pirrolidona, N-etileno-2-pirrolidona, 1-pirrolidona o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, el disolvente de pirrolidona es N-metil-2-pirrolidona o 2-pirrolidona. Deseablemente, el disolvente de pirrolidona está presente en el sistema de administración de disolventes en una cantidad eficaz, en combinación con un disolvente de unión, para disolver una cantidad terapéutica de uno o más agentes antiparasitarios.

El disolvente de unión que puede usarse en la formulación de la presente invención se selecciona de monobutiléter de dietilenglicol (DGME), benzil benzoato, xilenos o cualquiera de sus combinaciones. Si se usan xilenos, normalmente se usa una combinación de orto-xileno, meta-xileno y para-xileno. El disolvente de unión ayuda a disolver los agentes antiparasitarios y actúa para transportar la formulación a través de la piel de un animal una vez que se aplica en la piel. Si como disolvente de pirrolidona se usa 2-pirrolidona, entonces como el disolvente de unión se usan preferiblemente xilenos. Si se usa un disolvente de pirrolidona que no sea 2-pirrolidona, entonces el disolvente de unión preferido es DGME. En cualquier caso, el sistema de administración de disolvente debe incluir una cantidad del disolvente de unión que sea eficaz, en combinación con el disolvente de pirrolidona, para disolver una cantidad terapéutica del agente o agentes antiparasitarios activos.

La combinación de un disolvente de pirrolidona y un disolvente de unión para formar el sistema de administración de disolventes único de la presente invención permite la disolución de uno o más agentes antiparasitarios. El sistema de disolvente disuelve los agentes antiparasitarios y los conserva en solución. El sistema de administración de disolventes también sirve para transportar uno o más agentes antiparasitarios en un animal de manera que el agente o los agentes pueden interactuar terapéuticamente con los parásitos presentes en el animal.

Los agentes antiparasitarios que pueden usarse en la formulación de la presente invención incluyen, pero sin limitación, closantel, oxiclozanida, praziquantel, pirantelos, tetrahidropirimidinas, probenzimidazoles, imidazotiazoles, lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, tetramisoles, avermectinas, epsiprantel, morantel, febantel, netobimina, clorsulon, bunamidina, nitroscanato, melarsomina, amidinas, derivados de benzoil urea, carbamatos, nitroguanidinas, pirazoles, piretrinas, piretroides, piriproxifeno, acilhidrazonas y cualquiera de sus combinaciones.

Un ejemplo de un pirantelo que puede usarse es el pamoato de pirantelo. Los ejemplos de benzimidazoles que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, mebendazol, oxibendazol, fenbendazol, oxfendazol, triclabendazol, flubendazol, ricobendazol, tiabendazol y albendazol. Preferiblemente, si se usa un tetramisol, este es levamisol. Los ejemplos de avermectinas que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, ivermectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina y milbemycina. Preferiblemente, se usa una combinación de ivermectina y closantel se usa como el agente antiparasitario en la formulación. La ivermectina destruye una diversidad de parásitos internos y externos; diversos gusanos que incluyen gusanos gástricos, gusanos intestinales, gusanos pulmonares, gusanos de palo de barbero, piojos y ácaros. El closantel destruye gusanos, adultos e inmaduros, de palo de barbero, distomas hepáticos y todas las fases de estros nasales en ovejas. Más preferiblemente, la formulación contiene ivermectina y closantel en una proporción de 1:10.

Como se ha indicado anteriormente, el closantel y la ivermectina proporcionan, cada uno, protección contra distintas especies de parásitos. Por lo tanto, cuando se combinan closantel e ivermectina en una sola formulación antiparasitaria, la formulación proporciona protección contra un espectro más amplio de parásitos que una formulación que contiene cualquier agente antiparasitario en solitario. Además, como el sistema de administración de disolvente de la presente invención disuelve eficazmente tanto el closantel como la ivermectina, si se usa cualquier ingrediente activo en ausencia del otro, el sistema de administración de disolvente de la presente invención puede seguir usándose. Cuando se usa con un solo agente antiparasitario, que incluye, pero sin limitación, ivermectina o closantel, el sistema de administración de disolvente de la presente invención puede permitir que el agente antiparasitario se disuelva a una mayor concentración que las formulaciones actualmente disponibles. Por

ejemplo, puede fabricarse una formulación de ivermectina con una concentración de ivermectina del 1-5% p/v o mayor. Por lo tanto, el sistema de administración de disolvente de la presente invención permite que cada una de las diversas formulaciones fabricadas proporcione protección contra una población parasitaria diana.

5 La cantidad total preferida del agente antiparasitario en la formulación de la presente invención puede ser del 0,1-15% p/v, tanto si se usa individualmente o en combinación. Preferiblemente, la formulación de la presente invención incluye el 1-8% p/v del agente antiparasitario.

10 Cuando se usa closantel e ivermectina en combinación, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 1-10% p/v de closantel y el 0,1-5% p/v de ivermectina. Más preferiblemente, la formulación de la presente invención puede incluir el 3-7% p/v de closantel y el 0,3-0,7% p/v de ivermectina. Más preferiblemente, la formulación de la presente invención puede incluir el 5% p/v de closantel y el 0,5% p/v de ivermectina.

15 Si el disolvente de pirrolidona seleccionado es N-metil-2-pirrolidona, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 5-90% p/v de N-metil-2-pirrolidona. Más preferiblemente, incluye el 30-50% p/v de N-metil-2-pirrolidona. Más preferiblemente, puede incluir el 40-45% p/v de N-metil-2-pirrolidona. Sin embargo, cuando en la formulación se usan mayores cantidades de closantel, la cantidad de N-metil-2-pirrolidona también puede aumentarse para garantizar la disolución del closantel. Por lo tanto, se usan cantidades más altas de los extremos de los intervalos proporcionados.

20 Si el disolvente de pirrolidona seleccionado es 2-pirrolidona, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 15-90% p/v de 2-pirrolidona. Más preferiblemente, puede incluir el 50-80% p/v de 2-pirrolidona. Más preferiblemente, puede incluir el 70% p/v de 2-pirrolidona.

Si se selecciona cualquier disolvente de pirrolidona que no sea a N-metil-2-pirrolidona o 2-pirrolidona, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 10-90% p/v de disolvente de pirrolidona. Más preferiblemente, puede incluir el 30-70% p/v de disolvente de pirrolidona.

25 Si el disolvente de unión seleccionado es DGME, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 10-90% p/v de DGME. Más preferiblemente, puede incluir el 25-75% p/v de DGME. Más preferiblemente, puede incluir el 50% p/v de DGME. Si se selecciona cualquier agente de unión que no sea DGME, individualmente o combinación, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 10-90% p/v de disolvente de unión. Más preferiblemente, puede incluir el 30-70% p/v del disolvente de unión. Más preferiblemente, puede incluir el 50% p/v de disolvente de unión.

30 Cuando el sistema de administración de disolvente y un agente antiparasitario son los únicos componentes necesarios en la formulación de la presente invención, pueden añadirse diversos ingredientes opcionales para mejorar determinadas propiedades de la formulación. Uno de dichos ingredientes opcionales es un estabilizador que actúa para mejorar la estabilidad de la formulación antiparasitaria. Los estabilizadores que pueden usarse en la formulación de la presente invención incluyen, pero sin limitación, vitamina B₁₂, acetato de vitamina E, niacinamida, ácido ascórbico, hidroxianilina butilada, ácido tióctico, ácido sórbico, sulfoxilato formaldehído sódico, hidroxitolueno butilado o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, se usa la vitamina B₁₂ y el acetato de vitamina E, individualmente o en combinación, como estabilizadores en la formulación de la presente invención porque son los más eficaces conservando los ingredientes activos.

40 Si se selecciona vitamina B₁₂ como un estabilizador para la formulación, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 0,005-1% p/v de vitamina B₁₂. Más preferiblemente, puede incluir el 0,01-0,5% p/v de vitamina B₁₂. Más preferiblemente, puede incluir el 0,1% p/v de vitamina B₁₂.

45 Si se selecciona acetato de vitamina E como un estabilizador para la formulación, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir preferiblemente el 0,05-5% p/v de acetato de vitamina E. Más preferiblemente, puede incluir el 0,5-1,5% p/v de acetato de vitamina E. Más preferiblemente, puede incluir el 1% p/v de acetato de vitamina E.

50 Si en la formulación se usa cualquier estabilizador que no sea vitamina B₁₂ o acetato de vitamina E, la formulación de la presente invención puede incluir preferiblemente el 0,005-15% p/v de estabilizador. Más preferiblemente, puede incluir el 0,05-3% p/v de estabilizador. Estos intervalos de estabilizadores también pueden aplicarse si se usan dos o más de los estabilizadores en combinación, tal como cuando se usa la vitamina B₁₂ y el acetato de vitamina E en combinación..

55 Otro ingrediente opcional que puede incluirse en la formulación de la presente invención es un agente de solubilidad. Los agentes de solubilidad de la presente invención pueden incluir, pero sin limitación, mezclas de ácidos y ésteres caprílicos, etil oleato, propilenglicol, aceite de *Arachis* (aceite de cacahuete) o cualquiera de sus combinaciones. Las mezclas de ácidos y ésteres caprílicos pueden contener del 99% de ácidos al 99% de ésteres. Los agentes de solubilidad ayudan a disolver los ingredientes activos de la formulación, pero también ayudan a extender la formulación a través de la piel de un animal una vez que se ha aplicado sobre la piel, haciendo que la formulación sea menos agresiva en la piel. Adicionalmente aún, debido a que cada uno de estos agentes de solubilidad son sustancias oleosas usadas en la formulación, ayudan a mantener la humedad de la piel.

Preferiblemente, la formulación antiparasitaria de la presente invención puede incluir el 5-50% p/v del agente de solubilidad. Más preferiblemente, la formulación de la presente invención puede incluir el 10-35% p/v del agente de solubilidad. Más preferiblemente, la formulación de la presente invención puede incluir aproximadamente el 20% p/v del agente de solubilidad.

5 Otro ingrediente que puede añadirse opcionalmente a la formulación de la presente invención es un colorante. Los colorantes proporcionan a la formulación un color más uniforme y ayudan a un observador a determinar que áreas de la piel del animal se han tratado. Puede añadirse un colorante a la formulación antiparasitaria de la presente invención en una cantidad suficiente de manera que puede observarse la formulación aplicada sobre la piel del animal. Además, a la formulación de la presente invención puede añadirse agua. De hecho, si se añade colorante, puede ser necesario añadir agua a la formulación para que el colorante se disperse adecuadamente. Además, para impedir la hidrólisis, puede añadirse un estabilizador de pH a la formulación antiparasitaria de la presente invención. Los ejemplos de estabilizadores de pH que pueden usarse junto con la presente invención, incluyen pero sin limitación, trietanolamina y dietanolamina.

10 Una formulación preferida de la presente invención incluye N-metil-2-pirrolidona, DGME, closantel e ivermectina. Otra formulación preferida de la presente invención incluye 2-pirrolidona, xilenos, closantel e ivermectina. En el Ejemplo 1 se describe una formulación muy preferida de la presente invención.

15 La formulación antiparasitaria de la presente invención se fabrica combinando un disolvente de pirrolidona, al menos un disolvente de unión presente en una cantidad del 10 al 90% p/v seleccionado del grupo que consiste en monobutiléter de dietilenglicol, benzil benzoato, xilenos o cualquiera de sus combinaciones y uno o más agentes antiparasitarios para formar una mezcla. Preferiblemente, como agentes antiparasitarios, puede usarse closantel e ivermectina en combinación. Opcionalmente, la formulación puede calentarse a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y 80 °C de manera continua o intermitente durante su preparación para disolver los componentes más rápidamente. Si se usa vitamina B₁₂ como un estabilizador, se recomienda que la formulación pueda calentarse aproximadamente a 50°C antes de añadir la vitamina B₁₂. Preferiblemente, una parte del disolvente de pirrolidona, el disolvente de unión o el agente de solubilidad pueden añadirse al final de manera que pueda obtenerse una cantidad específica de la formulación antiparasitaria y para garantizar la disolución de todos los ingredientes. Para fabricar una cantidad deseada de la formulación este proceso puede graduarse.

20 Un método preferido para fabricar las formulaciones antiparasitarias de la presente invención incluye introducir en un matraz una cantidad de disolvente de pirrolidona y calentarlo aproximadamente a 50°C. A continuación, se añade un estabilizador y la solución resultante se enfría a temperatura ambiente. Después se añade el disolvente de unión y se mezcla en la solución durante un periodo de tiempo eficaz. Opcionalmente, puede añadirse después un segundo estabilizador y mezclarse hasta que todos los ingredientes estén adecuadamente disueltos. Después de esto, se añade la ivermectina y se mezcla en la solución hasta que se disuelva. A continuación se añade el closantel y se agita la mezcla hasta que se disuelva una parte del closantel. El closantel probablemente no se disolverá del todo. Por lo tanto, será necesario añadir una parte adicional de disolvente de pirrolidona para garantizar que todos los componentes se disuelven adecuadamente.

25 La formulación antiparasitaria de la presente invención puede administrarse a cualquier animal como un producto epicutáneo o como una formulación inyectable. Preferiblemente, esta se administra como un producto epicutáneo. Es especialmente útil para el ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos. Más preferiblemente, se administra al ganado vacuno. Puede aplicarse en el lomo de un animal o puede aplicarse en cualquier otra parte del cuerpo de un animal que necesite el tratamiento. Preferiblemente, puede administrarse en una dosificación de aproximadamente 0,02-0,4 mililitros de la formulación por kilogramo del animal. Más preferiblemente, puede administrarse en una dosificación de aproximadamente 0,02-0,25 mililitros de la formulación por kilogramos del animal.

30 A continuación se proporcionan ejemplos de diversas formulaciones antiparasitarias y métodos para fabricar estas formulaciones que se encuentran dentro del alcance de esta invención. Estos ejemplos no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de esta invención.

EJEMPLO 1

35 A un matraz se añadió N-metil-2-pirrolidona y se calentó a 50°C. La agitación comenzó. Con agitación continuada, al disolvente se añadió una cantidad de vitamina B₁₂ equivalente al 0,1% p/v de la formulación final y se mezcló con éste hasta disolver la vitamina B₁₂. La solución resultante se enfrió después a temperatura ambiente. Después se añadió una cantidad de DGME equivalente al 50% p/v de la formulación final y se mezcló en la solución. A continuación, se añadió acetato de vitamina E en una cantidad equivalente al 1% p/v de la formulación final y la solución resultante se mezcló hasta que todos los ingredientes estuvieran adecuadamente disueltos. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,5% p/v de la formulación final y se mezcló en la solución hasta su disolución. Después se añadió closantel en una cantidad equivalente al 5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta disolver una parte de closantel. Con agitación continuada, se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en una cantidad suficiente para disolver completamente el closantel. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona usada constituyó el equilibrio de la formulación.

EJEMPLO 2

5 A un matraz se añadió una cantidad de xilenos. A los xilenos, se añadió una cantidad de 2-pirrolidona equivalente al 70% p/v de la formulación final y comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,5% p/v de la formulación final y se mezcló en la solución hasta su disolución. Después, se añadió closantel en una cantidad equivalente al 5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó para disolver una parte del closantel. Con agitación continuada, se añadió una cantidad complementaria de xilenos suficiente para disolver completamente el closantel.

La cantidad total de xilenos usada constituyó el equilibrio de la formulación.

EJEMPLO 3

10 A un matraz se añadió una cantidad de xilenos. La agitación comenzó. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de N-metil-2-pirrolidona equivalente al 18,2% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de una mezcla de ácidos y ésteres caprílicos (obtenida de Croda Inc. de Parsippany, Nueva Jersey con el nombre comercial Crodamol Cap™) equivalente al 18,2% p/v de la formulación final y se mezcló con la solución hasta que se disolvió el Crodamol Cap™. Posteriormente, se añadió una cantidad de acetato de vitamina E
15 equivalente al 0,93% p/v de la formulación final. Con agitación continuada, se añadió dietanolamina en una cantidad equivalente al 0,16% p/v de la solución y se mezcló hasta su disolución. Posteriormente, se añadió una cantidad de aceite de *Araquis* equivalente al 16% p/v de la formulación final y se mezcló hasta su disolución. Después de esto, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,45% p/v de la formulación final y se mezcló en la solución hasta su disolución. Después se añadió closantel en una cantidad equivalente al 4,5% p/v y la mezcla se agitó
20 durante un tiempo suficiente para disolver una parte del closantel. Con agitación continuada, se añadió una cantidad complementaria de xilenos en una cantidad suficiente para disolver completamente el closantel. La cantidad total de xilenos usada constituyó el equilibrio de la formulación.

EJEMPLO 4

25 A un matraz se añadió una cantidad de N-metil-2-pirrolidona. La agitación comenzó. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de alcohol isopropílico equivalente al 20% p/v de la formulación final y los dos disolventes se mezclaron en solución. Después, se añadió una cantidad de etil oleato equivalente al 20% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta que todos los ingredientes estuviesen adecuadamente disueltos. Posteriormente, se añadió una cantidad de DGME equivalente al 20% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de benzil benzoato equivalente al 20% p/v de la formulación final. Después de esto, se añadió
30 una cantidad de acetato de vitamina E equivalente al 1% p/v de la formulación final y la solución se mezcló hasta que todos los componentes estuviesen adecuadamente disueltos. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,5% p/v de la formulación final. Posteriormente, se añadió una cantidad de closantel equivalente al 5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta disolver una parte del closantel. Con agitación continuada, se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en una cantidad suficiente para disolver completamente todo el closantel. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona usada constituyó el equilibrio de la formulación.
35

EJEMPLO 5

40 A un matraz, se añadió una cantidad de N-metil-2-pirrolidona. La agitación comenzó. A la N-metil-2-pirrolidona, se añadió una cantidad de benzil benzoato equivalente al 44,3% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó para garantizar la disolución de todos los ingredientes. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de etil oleato equivalente al 30% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta que toda la ivermectina estuviese disuelta. Después, se añadió una cantidad de closantel equivalente al 5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó para disolver una parte del closantel. Con agitación continuada, se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en una cantidad suficiente para disolver todo el closantel. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona constituyó el equilibrio de la formulación.
45

EJEMPLO 6

50 A un matraz, se añadió una cantidad de N-metil-2-pirrolidona. La agitación comenzó. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de una mezcla de ácidos y ésteres caprílicos (obtenida de Croda, Inc. de Parsippany, Nueva Jersey, con el nombre comercial de Crodamol Cap™) equivalente al 18% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó para asegurar que todos los ingrediente estuviesen disueltos. Después, se añadió una cantidad de alcohol isopropílico equivalente al 30% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta que todos los ingredientes estuviesen adecuadamente disueltos. Después de esto, se añadió una cantidad de dietanolamina equivalente al 0,05% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta que todos los componentes estuviesen completamente disueltos en la solución. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de closantel equivalente al 5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó para disolver una parte del closantel. Con agitación continuada, se añadió una
55

cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en una cantidad suficiente para disolver completamente todo el closantel. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona constituyó el equilibrio de la formulación.

EJEMPLO 7

5 A un matraz se añadió una cantidad de propilenglicol. La agitación comenzó. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de N-metil-2-pirrolidona equivalente al 20% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de etil oleato equivalente al 20% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta que todos los ingredientes estuviesen adecuadamente disueltos. Después de esto, se añadió una cantidad de acetato de vitamina E equivalente al 1% p/v de la formulación final. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de dietanolamina equivalente al 0,17% p/v de la formulación final. A continuación, se añadió una cantidad de xilenos equivalente al 10 40% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,5% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de closantel equivalente al 5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó para disolver una parte de closantel. Con agitación continuada, se añadió después una cantidad complementaria de propilenglicol en una cantidad suficiente para disolver completamente todo el closantel. La cantidad total de propilenglicol constituyó el equilibrio de la formulación.

15 EJEMPLO 8

A un matraz se añadió una cantidad de N-metil-2-pirrolidona. La agitación comenzó. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de DGME equivalente al 40% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de propilenglicol equivalente al 10% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó hasta que todos los componentes estuviesen adecuadamente disueltos. Posteriormente, se añadió una cantidad de acetato de vitamina E equivalente al 1% p/v de la formulación final. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de una mezcla de ácidos y ésteres caprílicos (obtenida de Croda, Inc. de Parsippany, Nueva Jersey, con el nombre comercial Crodamol Cap™) equivalente al 20% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de dietanolamina equivalente al 0,05% p/v de la formulación final. Después de esto, se añadió una cantidad de FD&C Azul N° 1 20 0,02% p/v de la formulación final. Después se añadió una cantidad de agua estéril equivalente al 0,2% p/v de la formulación final. Con agitación continuada, se añadió una cantidad de ivermectina equivalente al 0,5% p/v de la formulación final. Después, se añadió una cantidad de closantel equivalente al 5% p/v de la formulación final y la mezcla se agitó para disolver una parte del closantel. Con agitación continuada, se añadió después una cantidad complementaria N-metil-2-pirrolidona en una cantidad suficiente para disolver completamente todo el closantel. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona constituyó el equilibrio de la formulación.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación antiparasitaria que comprende la mezcla de:
 - al menos un disolvente de pirrolidona;
 - al menos un disolvente de unión presente en una concentración del 10 al 90% p/v seleccionado del grupo que consiste en monobutiléter de dietilenglicol, benzil benzoato, xilenos o cualquiera de sus combinaciones; y
 - al menos un agente antiparasitario.
2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho disolvente de unión es monobutiléter de dietilenglicol presente en una cantidad del 25 al 75% p/v o dicho disolvente de unión es cualquier disolvente de unión que no sea monobutiléter de dietilenglicol presente en una cantidad del 30 al 70% p/v.
3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho disolvente de unión está presente en una cantidad del 50% p/v.
4. La formulación de reivindicación 1, en la que dicho agente antiparasitario se selecciona del grupo que consiste en closantel, oxiclozanida, praziquantel, pirantelos, tetrahidropirimidinas, probenzimidazoles, imidazotiazoles, lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, tetramisoles, avermectinas, epsiprantel, morantel, febantel, netobimina, clorsulon, bunamidina, nitroscanato, melarsomina, amidinas, derivados de benzoil urea, carbamatos, nitroguanidinas, pirazoles, piretrinas, piretroides, piriproxifeno, acilhidrazonas y cualquiera de sus combinaciones.
5. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicho agente antiparasitario es una avermectina seleccionada del grupo que consiste en ivermectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina y milbemicina.
6. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicho agente antiparasitario es un benzimidazol seleccionado del grupo que consiste en mebendazol, oxibendazol, fenbendazol, oxfendazol, triclabendazol, flubendazol, ricobendazol, tiabendazol y albendazol.
7. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicho agente antiparasitario está constituido por closantel e ivermectina.
8. La formulación de la reivindicación 7, en la que dicha formulación comprende el 1-10% p/v de closantel y el 0,1-5% p/v de ivermectina.
9. La formulación de la reivindicación 7, en la que dicha formulación comprende el 3-7% p/v de closantel y el 0,3-0,7% p/v de ivermectina.
10. La formulación de la reivindicación 8, en la que dicha formulación comprende el 5% p/v de closantel y el 0,5% p/v de ivermectina.
11. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho disolvente de pirrolidona se selecciona del grupo que consiste en N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,5-dimetil-2-pirrolidona, 3,3-dimetil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-etoxi-2-pirrolidona, N-etileno-2-pirrolidona, 1-pirrolidona y cualquiera de sus combinaciones.
12. La formulación de la reivindicación 11, en la que dicha formulación comprende el 5-90% p/v de N-metil-2-pirrolidona.
13. La formulación de la reivindicación 11, en la que dicha formulación comprende el 15-90% p/v de 2-pirrolidona.
14. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho disolvente de pirrolidona es 2-pirrolidona y dicho disolvente de unión son xilenos.
15. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho disolvente de pirrolidona es N-metil-2-pirrolidona y dicho disolvente de unión es monobutiléter de dietilenglicol
16. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha mezcla comprende adicionalmente al menos un agente de solubilidad.
17. La formulación de la reivindicación 16, en la que dicho agente de solubilidad se selecciona del grupo que consiste en una mezcla de ácidos y ésteres caprílicos, etil oleato, propilenglicol, aceite de Arachis y cualquiera de sus combinaciones.
18. La formulación de la reivindicación 17, en la que dicha formulación comprende el 5-50% p/v de agente de solubilidad.
19. La formulación de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente al menos un estabilizador.

20. La formulación de la reivindicación 19, en la que dicho estabilizador se selecciona del grupo que consiste en vitamina B₁₂, acetato de vitamina E, niacinamida, ácido ascórbico, sulfoxilato formaldehído sódico, hidroxianilina butilada, ácido tióctico, ácido sórbico, hidroxitolueno butilado y cualquiera de sus combinaciones.
- 5 21. La formulación de la reivindicación 20, en la que dicha formulación comprende el 0,005-15% p/v de estabilizador.
22. Un método para fabricar una formulación antiparasitaria, que comprende: mezclar al menos un disolvente de pirrolidona y al menos un disolvente de unión presente en una cantidad del 10 al 90% p/v para formar una disolución de disolventes y añadir al menos un agente antiparasitario a dicha solución de disolventes.
- 10 23. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicho disolvente de unión es monobutiléter de dietilenglicol presente en una cantidad del 25 al 75% p/v de dicho disolvente de unión o dicho disolvente de unión es cualquier disolvente de unión distinto de monobutiléter de dietilenglicol presente en una cantidad del 30 al 70% p/v.
24. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicho disolvente de unión está presente en una cantidad de 50% p/v.
- 15 25. El método de la reivindicación 22, que comprende adicionalmente: añadir al menos un agente de solubilidad a dicha solución de disolventes y añadir al menos un estabilizador a dicha solución de disolventes.
- 20 26. El método de la reivindicación 25, en el que dicho disolvente de pirrolidona se calienta a una temperatura entre aproximadamente 40 y 80°C, dicho estabilizador se mezcla con dicho disolvente de pirrolidona para formar una mezcla, dicha mezcla se enfría a temperatura ambiente, dicho disolvente de unión se mezcla con dicha mezcla enfriada para formar una solución de disolventes, dicho agente de solubilidad se mezcla con dicha solución de disolventes y dicho agente antiparasitario se mezcla con dicha solución de disolventes hasta que dicho agente antiparasitario se disuelva.
27. Una formulación antiparasitaria que comprende una mezcla de al menos un agente antiparasitario, al menos un disolvente de pirrolidona y al menos un disolvente de unión presente en una cantidad del 10 al 90% p/v para su uso como un medicamento en el tratamiento de un animal.
- 25 28. Una formulación antiparasitaria que comprende una mezcla de al menos un agente antiparasitario, al menos un disolvente de pirrolidona y al menos un agente de unión presente en una cantidad del 10 al 90% p/v para su uso en el tratamiento de un animal que tiene parásitos.
29. Una formulación antiparasitaria de acuerdo con la reivindicación 28, en la que dicha formulación antiparasitaria se aplica en la piel de dicho animal y se absorbe a través de dicha piel.
- 30 30. Una formulación antiparasitaria de acuerdo con la reivindicación 29, en la que dicha formulación se aplica en la piel de dicho animal en una cantidad de aproximadamente 0,02-0,3 miligramos por kilogramo del animal.
31. Una formulación antiparasitaria de acuerdo con la reivindicación 30, en la que dicha formulación antiparasitaria se inyecta a través de la piel de dicho animal.