



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 584**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/175** (2006.01)  
**A01N 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06770587 .1**  
96 Fecha de presentación : **18.05.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1896000**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Composiciones concentradas versátiles de alta carga que comprenden metaflumizona para el control de ectoparásitos.**

30 Prioridad: **24.05.2005 US 683949 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.11.2011**

73 Titular/es: **WYETH L.L.C.**  
**Five Giralda Farms**  
**Madison, New Jersey 07940, US**

72 Inventor/es: **Albright, Robert, B. y**  
**Sabnis, Shobhan**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 367 584 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

Composiciones concentradas versátiles de alta carga que comprenden metaflumizona para el control de ectoparásitos

5 La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional en tramitación junto con la presente número 60/683.949 presentada el 24 de mayo de 2005.

### Antecedentes de la invención

10 Los ectoparásitos artrópodos que comúnmente infectan a los animales de sangre caliente incluyen garrapatas, ácaros, piojos, pulgas, moscardas, el ectoparásito *Lucilia sp.* de oveja, insectos mordedores que incluyen garrapatas (*Melophagus ovinus*) y larvas de dípteros migrantes tales como *Hypoderma sp.* y *Dermatobia* en ganado vacuno, *Gastrophilus* en caballos y *Cuterebra sp.* en roedores.

La metaflumizona es útil para la prevención y el control de infestación por ectoparásitos en animales de sangre caliente. La administración tópica de este principio activo es un procedimiento preferido para la administración de este compuesto.

15 Para proporcionar protección útil contra infección ectoparasítica o infestación en animales de sangre caliente se desea usar formulaciones que tienen una carga relativamente alta de agente activo, pero tales formulaciones deben ser estables, tanto con respecto a la formulación física como también con respecto a la estabilidad química del principio activo. La metaflumizona es uno de los varios insecticidas útiles como agentes que han encontrado aplicación particular para el control de pulgas y garrapatas en animales, particularmente animales de compañía tales como perros, gatos y caballos, y ganado tal como ganado vacuno, ovejas y cabras. Es particularmente ventajoso porque puede proporcionar 4-6 semanas de protección de pulgas y garrapatas en animales de compañía, pero sería potencialmente útil para muchas otras especies si pudieran desarrollarse formulaciones adecuadas. Sin embargo, la formulación de metaflumizona se dificulta por su insolubilidad en muchos disolventes y su inestabilidad en presencia de alcoholes primarios.

25 El documento EP1413201 desvela un procedimiento para la prevención, mejoría o control de infección ectoparasítica o infestación en un animal homeotérmico administrando una composición de un antagonista de canales de sodio neuronales en vehículo. El vehículo D1 no menciona gamma-hexalactona y/o acetato de 1-metoxi-2-propilo.

30 El documento WO2006/042099 desvela composiciones veterinarias parasiticidas tópicas que contienen amitraz y al menos un compuesto parasiticida adicional que son estables y que permiten concentraciones suficientemente altas de cada uno de los principios activos. Los vehículos de estas composiciones no contienen uno o más de un agente de formación de puentes, un tensioactivo y gamma-hexalactona.

El documento WO2006/002984 desvela una formulación concentrada estable que incluye metaflumizona que tiene una solubilidad en agua de no más de 5 g/l, a 25°C/1013 mbar (101,3 kPa). Ninguna de las composiciones D3 comprende gamma-hexalactona o acetato de 1-metoxi-2-propilo.

35 Un objeto es de la presente invención es proporcionar una composición versátil para administración tópica que comprenda una carga relativamente alta de metaflumizona y que proporcione protección de infestación ectoparasítica. Lo más ventajosamente, la formulación puede servir de concentrado que, con simples modificaciones, puede extenderse al uso para una amplia variedad de otros animales. Por tanto, la formulación concentrada puede utilizarse como una formulación de aplicación transcutánea de pequeño volumen, por ejemplo, para la protección de animales de compañía, mientras que diluciones adicionales pueden utilizarse como productos de aplicación epicutánea convencionales para animales de granja, con diluciones todavía adicionalmente utilizables para esprays emulsionados administrados mediante un spray de aerosol o un spray de bomba con numerosos volúmenes de dosificación y/o aplicación al pienso.

45 También es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para prevenir o tratar infestación ectoparasítica por acáridos o artrópodos en animales, especialmente animales de sangre caliente, usando las composiciones de la invención.

Es otro objeto de la presente invención reducir o controlar la proliferación de tales insectos en animales de sangre caliente durante periodos de tiempo prolongados por un principio activo tópicamente aplicado, siendo la formulación suficientemente suave y moderada para prevenir reacciones adversas de la piel tras la administración, todavía con la capacidad para retenerse en la piel y/o pelaje del animal durante el tiempo necesario para la protección.

50 Estos y otros objetos de la presente invención serán más evidentes de la descripción de la misma expuesta a continuación y las reivindicaciones adjuntas.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones concentradas de alta carga para administración tópica como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona además una composición como se define en las reivindicaciones adjuntas para prevenir o tratar infección ectoparasítica o infestación en un animal de sangre caliente.

5 La presente invención proporciona además el uso de una composición como se define en las reivindicaciones adjuntas para la preparación de un medicamento, previendo o tratando dicho medicamento infección ectoparasítica o infestación en un animal de sangre caliente.

### **Descripción detallada de la invención**

10 Según la presente invención, las composiciones concentradas de alta carga comprenden metaflumizona; un agente de formación de puentes o promotor de la penetración, un tensioactivo y un disolvente de vehículo. La invención también proporciona el uso de tales composiciones para prevenir o tratar infección ectoparasítica por acáridos o artrópodos o infestación en animales de sangre caliente por aplicación tópica de las formulaciones anteriormente dichas.

Composiciones concentradas de alta carga preferidas de la presente invención comprenden en una relación de peso con respecto a volumen:

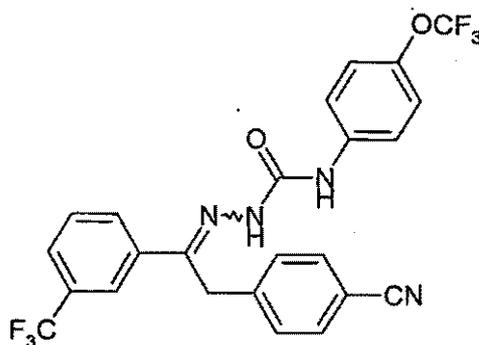
15 aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% de metaflumizona;  
aproximadamente el 2% a aproximadamente el 15% de un agente de formación de puentes;  
aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15%, y especialmente aproximadamente el 2 a  
aproximadamente el 8% de un tensioactivo, y  
aproximadamente el 50% a aproximadamente el 80% de un disolvente de vehículo.

20 En ciertas realizaciones, aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25% de metaflumizona se incluye en la composición, por ejemplo, aproximadamente el 20%. En ciertas realizaciones se incluye aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15% de agente de formación de puentes, por ejemplo, se incluye aproximadamente el 10%. En ciertas realizaciones se incluye aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60% de disolvente de vehículo.

25 Aunque no se desea ceñirse a ninguna teoría particular, se cree que las composiciones de la presente invención tienen la estabilidad necesaria en virtud de interacciones físicas y/o químicas entre el tensioactivo y la metaflumizona. La naturaleza exacta de las interacciones es desconocida, pero aparentemente el tensioactivo estabiliza la metaflumizona en disolución de forma que garantiza que la formulación resultante retenga las características físicas deseadas con el tiempo, sin pérdida de potencia del principio activo. Además, la formulación es suficientemente viscosa para ser retenida sobre o en la piel y/o pelo del animal y ser liberada durante el periodo de tiempo deseado.

30 Excepcionalmente se ha encontrado que estas composiciones concentradas de alta carga pueden utilizarse adicionalmente para preparar composiciones más diluidas para aplicación de diversos otros modos, es decir, para su uso como una aplicación epicutánea para animales grandes, como un spray para animales grandes o para uso en exteriores y como una formulaciones diluible en agua para la adición al suministro de pienso y/o agua de animales en tratamiento. Esto tiene la ventaja dual de proporcionar una formulación concentrada que puede transportarse al usuario final para la dilución y uso, o a un formulador intermedio para preparar las composiciones. Por tanto, la alta carga de la metaflumizona en la formulación proporciona un pequeño volumen de formulación que se usa como una formulación para "aplicación puntual", por ejemplo, para animales de compañía, especialmente felinos. El concentrado puede entonces diluirse con un disolvente orgánico apropiado para su uso como una aplicación por vertido en un spray, o con agua, para proporcionar el aditivo para pienso/agua.

40 La metaflumizona, además de su uso en aplicaciones veterinarias, se describe en la patente de EE.UU. nº 5.543.573 y la solicitud publicada de EE.UU. 2004-0122075A1. Químicamente se conoce como carboxamida de (EZ)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etiliden]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]hidracina.



Los agentes de formación de puentes o promotores de la penetración adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sulfóxidos de alquilmetilo (tales como sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de decilmetilo y sulfóxido de tetradecilmetilo); pirrolidonas (tales como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y N-(2-hidroxietil)pirrolidona); laurocapram; y disolventes variados tales como acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida y alcohol tetrahidrofurfúrico. Otros agentes de formación de puentes incluyen anfífilos tales como L-aminoácidos y ácidos grasos. Agentes de formación de puentes adicionales se desvelan en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición (1995) en la página 1583. Normalmente, los agentes de formación de puentes se usan a un nivel de aproximadamente el 10% en peso/volumen de formulación cuando el uso final es para una aplicación tópica, pero esto puede variar, especialmente cuando el uso final de la composición sea para administración por vía oral.

El tensioactivo utilizado en la presente invención puede ser un único tensioactivo, o una mezcla de dos o más tensioactivos, dependiendo de nuevo en parte de si el uso final de la composición es tópico u oral. El tensioactivo no debe ser irritante ni tóxico. Se prefieren tensioactivos no iónicos de baja espumación tales como los tensioactivos de alcoxilato de alcohol, siendo especialmente adecuados aquellos comercializados por Uniqema con el nombre comercial Synperonic<sup>®</sup> NCA 810, 830 y 850. Otros tensioactivos útiles son los etoxilatos de nonilfenol, prefiriéndose aquellos comercializados con el nombre comercial Tergitol<sup>®</sup> NP de Dow Chemical Company. Tensioactivos adicionales que incluyen tensioactivos aniónicos y catiónicos apropiadamente elegidos también pueden utilizarse en las formulaciones de la presente invención. Las propiedades especialmente útiles se encuentran en tensioactivos aniónicos, tales como sales de dioctilsulfosuccinato.

Normalmente, el tensioactivo se utiliza a un nivel de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15% en peso/volumen, especialmente aproximadamente el 2 a aproximadamente el 8% en peso/volumen de la composición, pero esto puede variar algo dependiendo del uso final de la composición. En el caso en el que el uso final del concentrado sea como una formulación de spray, o como un aditivo para pienso /agua dispersable en agua, puede desearse añadirse otro tensioactivo para garantizar que la formulación diluida sea una fase unitaria. Esto garantiza que el spray no bloqueará la boquilla del spray y que el principio activo se dispersará igualmente por todo el producto diluido. En tales casos, el tensioactivo adicional puede añadirse a la formulación concentrada, o añadirse a la formulación de uso final con el disolvente diluyente. Tensioactivos particularmente útiles para su uso con un diluyente de disolvente orgánico son tensioactivos no iónicos tales como el aceite de ricino Polyoxyl 35 comercializado con el nombre comercial Cremophor<sup>®</sup>.

El disolvente de vehículo para las composiciones de la presente invención puede ser un único disolvente o una mezcla de disolventes. Debido a la inestabilidad de la metaflumizona en presencia de alcoholes primarios, disolventes preferidos son disolventes que contienen grupos no hidroxilo, especialmente aquellos tales como  $\gamma$ -hexalactona (también conocida como  $\gamma$ -caprolactona; etilbutirolactona;  $\gamma$ -etil-n-butirolactona; 1,4-hexanolida;  $\gamma$ -lactona de ácido 4-hidroxihexanoico o toncalida). Opcionalmente, otros disolventes tales como N,N-dietil-m-toluamida, eucaliptol, dimetilisorbida, adipato de diisopropilo y/o acetato de 1-metoxi-2-propilo pueden utilizarse en combinación con la  $\gamma$ -hexalactona para comprender el disolvente de vehículo.

Para fabricar la composición concentrada de alta carga de la presente invención, la metaflumizona se disuelve en el disolvente o disolventes de vehículo y el tensioactivo y, si se desea, el agente de formación de puentes se añade a la mezcla. Esta composición puede entonces utilizarse como una aplicación transcutánea de alta carga o adicionalmente diluirse para usos adicionales.

Una composición especialmente preferida para administración tópica a animales de sangre caliente comprende, en una relación de peso con respecto a volumen, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% de metaflumizona; aproximadamente el 10% de un agente de formación de puentes, especialmente sulfóxido de dimetilo, aproximadamente el 2 a aproximadamente el 8% de un tensioactivo no iónico de baja espumación; y aproximadamente el 50-60% de disolvente de vehículo, especialmente  $\gamma$ -hexalactona.

Las composiciones concentradas de alta carga de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros agentes conocidos en la técnica tales como conservantes (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), colorantes, antioxidantes y similares. Generalmente, estos agentes estarían presentes en las composiciones en una cantidad de hasta aproximadamente el 2% en una relación de peso con respecto a volumen.

Cuando se administran tópicamente, las composiciones de la presente invención son altamente eficaces para prevenir o tratar infección ectoparasítica e infestación durante periodos de tiempo prolongados en animales de sangre caliente tales como vacas, ovejas, caballos, camellos, ciervos, cerdos, cabras, perros, gatos, aves y similares. Dosificaciones representativas para la aplicación a animales de compañía son, por ejemplo, 20 mg/kg para perros y 40 mg/kg para gatos, pero dosificaciones más bajas inferiores a 5 mg/kg muestran eficacia en animales grandes tales como caballos y ganado vacuno.

Con el fin de facilitar un entendimiento adicional de la invención, los siguientes ejemplos se presentan principalmente con el fin de ilustrar realizaciones específicas de la misma. La invención no debe considerarse limitada por las mismas, excepto como se define en las reivindicaciones.

**Ejemplo 1****PREPARACIÓN DE CONCENTRADO DE ALTA CARGA DE METAFLUMIZONA ADECUADO PARA SU USO COMO UNA APLICACIÓN TRANSCUTÁNEA**

- 5 A 10 gramos de DMSO se añade 40 gramos de  $\gamma$ -hexalactona. A esta mezcla de disolventes se añaden 20 g de metaflumizona. Puede usarse calentamiento suave (40°C) para facilitar el procedimiento de disolución. A la disolución resultante se añaden 6 gramos de la marca Synperonic® NCA 830 de tensioactivo de alcoxilato de alcohol con agitación. Llevar a 100 ml con  $\gamma$ -hexalactona.

Por tanto, formulada, la composición puede aplicarse como un tratamiento para “aplicación transcutánea” (dosis tópica pequeña) para gatos.

- 10 La eficacia de una formulación tal se facilita en la siguiente tabla de eficacia:

Días después del tratamiento	2	15	29	57
Grupo de control sin tratar, número de pulgas /gato	53,9	83,9	62,9	65,2
Eficacia en % de 40 mg/kg de aplicación transcutánea de 20% de metaflumizona	100,0	100,0	100,0	97,1

**Ejemplo 2****PREPARACIÓN DE APLICACIÓN EPICUTÁNEA DE METAFLUMIZONA A PARTIR DE CONCENTRADO DE ALTA CARGA DEL EJEMPLO 1**

- 15 A 25 ml del concentrado de alta carga preparado en el Ejemplo 1 se añade c.s.p. de 100 ml de  $\gamma$ -hexalactona. Esto proporciona una formulación de aplicación epicutánea que tiene suficiente metaflumizona y volumen para tratar 5 cabezas de ganado vacuno que pesan 200 kg cada una a una tasa de dosis de 5 mg/kg.

**Ejemplo 3**

- 20 **PREPARACIÓN DE CONCENTRADO DE ALTA CARGA PARA SU USO COMO UN CONCENTRADO PARA PREPARAR ESPRAY DE METAFLUMIZONA O COMPLEMENTO PARA PIENSO/AGUA**

- 25 Se añaden 12,59 gramos de metaflumizona a isosorbida de dimetilo usando calentamiento suave (aproximadamente 40°C). A esta disolución se añaden 109,92 gramos de Cremophor® EL (aceite de ricino polietoxilado comercializado por Basf Aktiengesellschaft), con agitación, seguido de c.s.p. de 200 ml de acetato de 1-metoxi-2-propilo. La disolución resultante se almacena hasta que esté lista para su uso, con lo que puede diluirse con agua para su uso como un spray (17 ml de concentrado diluido a 3500 ml con agua), o con agua para su uso como un aditivo para pienso/agua (en aproximadamente la misma relación).

Esta formulación se diluyó con agua a una concentración de metaflumizona de 10 mg/kg de peso corporal y se aplicó a ovejas a 1500 ml/animal para probar el efecto de la metaflumizona sobre piojos mordedores.

Días después del tratamiento	7	17	21	28
Grupo de control sin tratar, número de piojos / animal	140,2	293,2	542,2	824,8
Eficacia en % de 10 mg/kg de metaflumizona dosificada como un spray corporal	100	100	100	100

**Ejemplo 4**

PREPARACIÓN DE FORMULACIONES PARA APLICACIÓN TRANSCUTÁNEA USANDO DIVERSAS QUÍMICAS DE TENSOACTIVOS Y SISTEMAS DE DISOLVENTES, % EN PESO/VOLUMEN

Ingrediente	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7	Formulación 8
Metaflumizona	25	25	25	25
DMSO	35	0	0	0
Tergitol® NP13	5	5	0	10
Synperonic® NCA 830	0	0	0	0
Aerosol OT® (sulfosuccinato de dioctilsodio)	0	0	12.5	0
Etanol	0	0	0	10
Éter propilénico de etilenglicol	0	35	0	0
$\gamma$ -Hexalactona	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

5

Ingrediente	Formulación 9	Formulación 10	Formulación 11	Formulación 12
Metaflumizona	20	20	20	20
Tergitol® NP13	0	0	0	5
N,N-Dietiltoluidamida	10	10	10	0
Cineol	10	10	10	0
DMSO	0	0	0	10
Crodamol® PMP (propionato de éter miristílico de polioxipropileno (2))	0	1	0	0
Miristato de isopropilo	0	0	1	0
$\gamma$ -Hexalactona	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para administración tópica que comprende en una relación de peso con respecto a volumen:
  - 5% al 25% de metaflumizona;
  - 5% a aproximadamente el 15% de un agente de formación de puentes;
  - 2% a aproximadamente el 15% de un tensioactivo que es un tensioactivo de alcoxilato de alcohol o aceite de ricino Polyoxyl 35; y
  - 50% al 80% de un disolvente de vehículo que es  $\gamma$ -hexalactona o acetato de 1-metoxi-2-propilo.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 15% al 25% de metaflumizona.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el tensioactivo es un tensioactivo de alcoxilato de alcohol.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el tensioactivo está presente a un nivel del 2% al 8% en peso/volumen.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el agente de formación de puentes es sulfóxido de dimetilo.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el disolvente de vehículo es  $\gamma$ -hexalactona.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el disolvente de vehículo es acetato de 1-metoxi-2-propilo.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que contiene adicionalmente hasta el 2% de uno o más conservantes, colorantes, antioxidantes o estabilizadores.
9. La composición de la reivindicación 1 en la que la metaflumizona está al 20% en una relación de peso con respecto a volumen.
10. La composición de la reivindicación 1 en la que dicho agente de formación de puentes está al 10% en una relación de peso con respecto a volumen.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende en una relación de peso con respecto a volumen:
  - 5% al 25% de metaflumizona;
  - 5% a aproximadamente el 15% de un agente de formación de puentes que es sulfóxido de dimetilo;
  - 2% a aproximadamente el 15% de un tensioactivo que es un tensioactivo de alcoxilato de alcohol; y
  - 50% al 80% de un disolvente de vehículo que es  $\gamma$ -hexalactona.
12. Una composición para administración tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en prevenir o tratar infección ectoparasítica o infestación en un animal de sangre caliente
13. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento tópico, previniendo o tratando dicho medicamento infección ectoparasítica o infestación en un animal de sangre caliente.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que el animal se selecciona del grupo que consiste en una vaca, una oveja, un caballo, un camello, un ciervo, un cerdo, una cabra, un perro, un gato y un ave.
15. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 en el que la composición comprende  $\gamma$ -hexalactona como disolvente de vehículo.
16. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 en el que la composición se diluye adicionalmente para su uso como una composición para aplicación por vertido.
17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 en el que la composición comprende acetato de 1-metoxi-2-propilo como disolvente de vehículo.
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 en el que la composición se diluye adicionalmente para su uso como un spray o aditivo para pienso/agua.