

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 505**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2008 E 08762949 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2170321**

54 Título: **Combinación antihelmíntica**

30 Prioridad:

29.06.2007 US 947015 P

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

20.09.2013

73 Titular/es:

**ZOETIS LLC (100.0%)
100 Campus Drive
Florham Park NJ 07932, US**

72 Inventor/es:

**GEARY, TIMOTHY G. y
ROLFE, PETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 423 505 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

Combinación antihelmíntica

5 La presente invención se refiere a una combinación de 2-desoxoparahercuamida y abamectina para su uso en un procedimiento para tratar infestaciones parasíticas, particularmente infestaciones por helmintos y a novedosas composiciones antihelmínticas que comprenden estos agentes como principios activos.

Antecedente de la invención

10 El control de infecciones parasíticas en poblaciones humanas y animales sigue siendo un desafío global. Los organismos causantes se pueden clasificar como miembros endoparasíticos de las clases Nematoda, Cestoidea y Trematoda o del phylum Protozoa, o como miembros ectoparasíticos del phylum Arthropoda. El primero comprende infecciones del estómago, tracto intestinal, sistema linfático, tejidos, hígado, pulmones, corazón y cerebro. Los ejemplos incluyen triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, esquistosomiasis, leishmaniosis tripanosomiasis, giardiasis, coccidiosis y malaria.

15 Los últimos, los ectoparásitos, incluyen piojos, pulgas, ácaros, moscas mordedoras, pulgas y mosquitos. Frecuentemente, sirven como vectores y hospedadores intermedios de los endoparásitos para su transmisión a hospedadores humanos o animales.

Aunque algunas helmintiasis se pueden tratar con fármacos conocidos, el desarrollo evolutivo de resistencia necesita investigación adicional para mejorar la eficacia de la siguiente generación de agentes antihelmínticos.

20 El control de los endo y ectoparásitos, se ha reconocido desde hace mucho tiempo como un importante aspecto de los regímenes de salud de seres humanos y animales. Los tratamientos tradicionales se administran por vía oral o tópica y, por supuesto, estos tratamientos siguen teniendo amplio uso. La dirección más moderna de la investigación, sin embargo, se dirige hacia compuestos que se puedan administrar por vía oral o parenteral a los animales y que controlen las poblaciones de endo y ectoparásitos matando los parásitos individuales cuando ingieren la sangre de un animal tratado.

25 Aunque se utilizan numerosos ectoparasiticidas y endoparasiticidas, tienen diferentes problemas, incluyendo un espectro de actividad limitado, la necesidad de repetir el tratamiento y, en muchos casos, resistencia de los parásitos. El desarrollo de tratamientos endo y ectoparasiticidas novedosos es por tanto esencial para garantizar el control seguro y eficaz de una amplia gama de parásitos.

30 La solicitud de patente internacional publicada W02001/076370 describe composiciones antihelmínticas que comprenden un espirodioxopinoindol, especialmente un derivado o análogo de parahercuamida o marcfortina, y una lactona macrocíclica, especialmente un derivado o análogo de avermectina y milbemicina.

Se desean combinaciones de agentes, que sean menos propensos a inducir resistencia, o que sean activos contra una gama más amplia de parásitos.

Breve resumen de la invención

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar una combinación para usar en un procedimiento para prevenir o tratar enfermedades parasíticas en mamíferos que se puedan utilizar ampliamente contra parásitos que son resistentes de forma típica a lactonas macrocíclicas y otros tipos de antihelmínticos. Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar novedosas composiciones antihelmínticas. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir un medicamento usando una composición novedosa de la presente invención.

40 En una primera realización, la presente invención proporciona una combinación a utilizar en un procedimiento para tratar infestaciones parasíticas en mamíferos, que comprende la etapa de administrar de forma simultánea o secuencial al mamífero cantidades eficaces de (a) 2-desoxoparahercuamida; y (b) abamectina.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición antihelmíntica que comprende: (a) 2-desoxoparahercuamida; y (b) abamectina. La composición puede opcionalmente comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona la composición anteriormente descrita para utilizar como un medicamento.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de la composición anteriormente descrita para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades parasíticas en mamíferos.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un kit que comprende: (a) una composición que comprende 2-desoxoparahercuamida y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) abamectina y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración secuencial a un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación para uso en un procedimiento para reducir la frecuencia de individuos resistentes a lactonas macrocíclicas en poblaciones de nematodos tricostrongiloides que comprende la etapa de tratar dichas poblaciones con una cantidad eficaz de (a) 2-desoxoparahercuamida; y (b) abamectina.

5 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se dirige a la prevención y el tratamiento de ataques parasíticos en mamíferos hospedadores y proporciona una nueva herramienta para el control de organismos parasíticos. En particular, la presente invención proporciona 2-desoxoparahercuamida; y abamectina, para utilizar en dicho procedimiento de tratamiento.

10 El mamífero puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen animales que sirven de alimento, animales de granja y animales de compañía, por ejemplo, ganado vacuno, ovejas, cabras, cerdos, caballos, ciervos, perros y gatos. El tratamiento es especialmente aplicable a ovejas y cabras, especialmente ovejas.

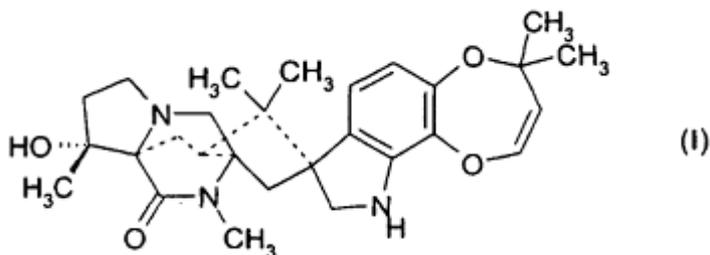
15 La combinación se puede utilizar para el tratamiento de una amplia gama de organismos parasíticos. Además, se debe resaltar que el tratamiento se consigue en animales que ya tienen infecciones parasíticas eliminando los parásitos existentes.

Los organismos parasíticos representativos incluyen los siguientes:

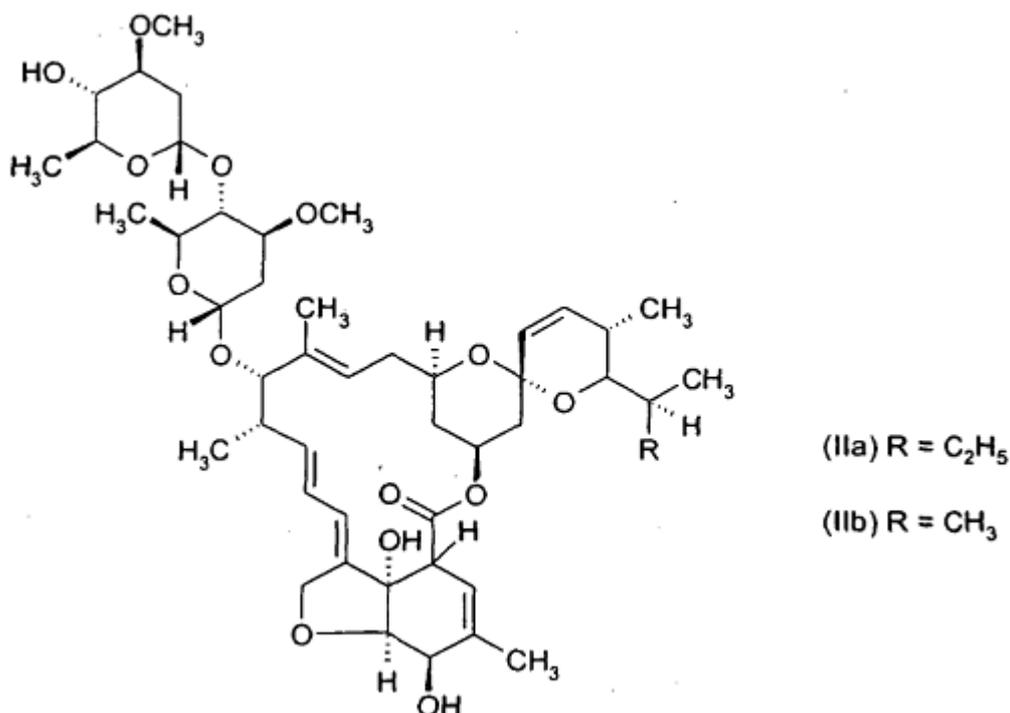
20 Nematohelminths, incluyendo, por ejemplo, Ancylostoma, Angiostrongylus, Anisakis, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Cooperia, Chabertia, Cyathostomum, Cylicocyclus, Dictyocaulus (gusano del pulmón), Dipetalonema, Dirofilaria (gusano del corazón), Dracunculus, Elaeophora, Gaigeria, Globocephalus urosubulatus, Haemonchus, Metastrongylus (gusano del pulmón), Muellerius (gusano del pulmón), Necator americanus, Nematodirus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Parascaris, Protostrongylus (gusano del pulmón), Setaria, Stephanofilaria, Syngamus, Teladorsagia, Toxascaris, Toxocara, Trichinella, Trichostrongylus, Trichuris, Uncinaria stenocephala, y Wuchereria bancrofti; artrópodos, incluyendo, por ejemplo, crustáceos tales como Argulus y Caligus, arácnidos tales como Amblyomma americanum (garrapata de estrella solitaria), Amblyomma maculatum (garrapata de la costa del Golfo), Argas persicus (garrapata de las aves), Boophilus microplus (garrapata del ganado), Demodex bovis (ácaro del folículo del ganado), Demodex canis (ácaro del folículo del perro), Dermacentor andersoni (ácaro de la fiebre de las Montañas Rocosas), Dermacentor variabilis (garrapata del perro americano), Dermanyssus gallinae (garrapata del pollo), Ixodes ricinus (garrapata de la oveja común), Knemidokoptes gallinae (ácaro desplumador), Knemidokoptes mutans (sarna de las gallinas), Otobius megnini (garrapata de la oreja), Psoroptes equi (sarna del caballo), Psoroptes ovis (sarna de la oveja), Rhipicephalus sanguineus (garrapata café del perro), y Sarcoptes scabiei (arador de la sarna), Insectos tales como Aedes (mosquito), Anopheles (mosquito), Culex (mosquito), Culiseta (mosquito), Bovicola bovis (piojo mordedor del ganado), Callitroga hominivorax (gusano barrenador del ganado), Chrysops spp. (tábano), Cimex lectularius (chinche de la cama), Culicoides spp. (mosquitos, moscas de la arena, chinches chupadoras, o beatillas), Damalinia ovis (piojo mordedor de la oveja), Dermaobia spp. (rezno), Gasterophilus haemorrhoidalis (mosca de la nariz), Gasterophilus intestinalis (mosca común del caballo), Gasterophilus nasalis (mosca de la boca), Glossina spp. (mosca tse-tsé), Haematobia irritans (mosca de los cuernos, mosca del búfalo), Haematopinus asini (piojo chupador del caballo), Haematopinus eurytarnus (piojo de cabeza corta), Haematopinus ovis (piojo del cuerpo), Haematopinus suis (piojo del cerdo), Hydrotaea irritans (mosca de la cabeza), Hypoderma bovis (rezno del ganado bovino), Hypoderma lineatum (rezno del caballo), Linognathus ovis (piojo del cuerpo), Linognathus pedalis (piojo del pie de la oveja), Linognathus vituli (piojo de cabeza larga), Lucilia spp. (mosca larva), Melophagus ovinus (melófago de la oveja), Oestrus ovis (mosca de la nariz), Phormia regina (gusano barrenador del ganado), Solenopotes capillatus (piojo azul de cabeza corta).

45 La combinación es particularmente útil para el control de parásitos helmínticos, incluyendo nematelmintos.

2-Desoxoparahercuamida (conocida alternativamente como 2-deoxiparahercuamida) se ha descrito en la patente de los Estados Unidos nº 5.750.695, y su síntesis se ha descrito en el Ejemplo 37 de la patente. La fórmula estructural de la 2-desoxoparahercuamida se muestra en la fórmula (I).



Abamectina (conocida alternativamente como avermectina B₁) se ha descrito en la patente de los Estados Unidos nº 4.310.519. Se trata de una mezcla de avermectina B_{1a} (fórmula (IIa)) y avermectina B_{1b} (fórmula (IIb)), en la que un 80 % de la mezcla es el componente B_{1a}.



5

Ambos componentes se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. Tal como se usa en el presente documento, administración simultánea significa la administración de ambos componentes al animal hospedador en una sola acción, que requiere que ambos componentes estén incorporados en una forma de dosificación, tal como una disolución o suspensión, comprimido o disolución de vertido única.

- 10 Administración secuencial significa que la administración de cada componente es una acción independiente, pero que ambas están vinculadas. Por ejemplo, administrar un comprimido que contiene un componente y un segundo comprimido que comprende el segundo componente se considera una administración secuencial, incluso aunque ambos comprimidos se proporcionan al animal hospedador al mismo tiempo. Por ejemplo, administrar una formulación líquida que contiene un componente y una segunda formulación líquida que comprende el segundo
- 15 componente se considera una administración secuencial, si las formulaciones se proporcionan al animal hospedador al mismo tiempo, o si una formulación se proporciona al animal hospedador inmediatamente después o poco después de la administración de la otra formulación.

Por conveniencia, se puede preferir la administración simultánea.

- 20 La dosis y frecuencia exacta de administración de los dos agentes depende de muchos factores, incluyendo (pero sin limitación) la gravedad de la dolencia particular que está siendo tratada, la edad, peso, y estado físico general del paciente concreto (humano o animal), y otros medicamentos que pueda estar tomando el paciente. Estos factores son bien conocidos de los expertos en la técnica, y la dosis exacta y la frecuencia de administración pueden ser determinadas con más precisión midiendo la concentración de la composición inventiva en la sangre del paciente y/o la respuesta del paciente en la dolencia particular que está siendo tratada.

25

Por lo general, la cantidad de la 2-desoxoparahercuamida (2-DOPH) a administrar está comprendida en un intervalo entre 0,05 y 20 mg por kg de peso corporal animal, proporcionándose dicha dosis total en un momento o en dosis divididas durante un periodo de tiempo relativamente corto, tal como 1-5 días. Se obtiene un excelente control de los parásitos en animales con una administración de aproximadamente 0,1 a 10,0 mg por kg de peso corporal en una sola dosis. Más específicamente, la dosis es de aproximadamente 0,25 a 2 mg por kg de peso corporal en una sola dosis. De forma más específica, la dosis es de aproximadamente 2 mg por kg de peso corporal en una sola dosis.

La cantidad de abamectina a administrar está comprendida en un intervalo entre aproximadamente 0,001 y 10 mg por kg de peso corporal animal, proporcionándose dicha dosis total en un momento o en dosis divididas durante un periodo de tiempo relativamente corto, tal como 1-5 días. Se obtiene un excelente control de este tipo de parásitos en animales con una administración de aproximadamente 0,025 a 0,5 mg por kg de peso corporal en una sola dosis. Más específicamente, la dosis es de aproximadamente 0,025 a 0,2 mg por kg de peso corporal en una sola dosis; de forma más específica, la dosis es de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal en una sola dosis. Se pueden proporcionar tratamientos repetidos según sea necesario para combatir las reinfecciones, y dependen de las especies de parásitos y las técnicas de administración utilizadas. Las técnicas para administrar estos materiales a los animales son conocidas de los expertos en el campo veterinario.

Los agentes se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo la administración oral, parenteral o tópica. Cuando los dos agentes se administran secuencialmente entonces se pueden administrar por vías diferentes. Los agentes se incorporarán por lo general a formulaciones que comprenden además excipientes adecuados, en donde las formulaciones están adaptadas para la vía de administración prevista. Cuando los dos agentes se administran simultáneamente, entonces se incorporan en una única formulación.

Para la administración oral, los agentes se pueden administrar en una forma farmacéutica tal como una disolución, suspensión, cápsula, bolo, comprimido o aditivo alimenticio medicado, como ejemplos. Las formas farmacéuticas sólidas (es decir, no líquidas) comprenden los principios activos mezclados con excipientes funcionales. Estos excipientes son bien conocidos de los expertos en la técnica de producción de cápsulas, comprimidos, bolos o aditivos alimenticios medicados sólidos. Estas formas farmacéuticas sólidas se han preparado mediante diferentes procedimientos dependiendo de la forma farmacéutica producida. Los expertos en la fabricación de formulaciones estarán familiarizados con los procedimientos.

Las cápsulas se preparan por mezclado del principio activo con un polvo de carga/volumen (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina) y potencialmente otros excipientes tales como agentes deslizantes/lubricantes para ayudar a la fluidez del polvo (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico) y/o un agente de desintegración (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, almidón) de la cápsula. Este polvo fluido que contiene el principio activo se introduce, a continuación, en cápsulas de carcasa dura. Otro tipo de cápsula se denomina como cápsulas de gelatina blandas (es decir, geles blandos). Estas se preparan mezclando el principio activo con un vehículo líquido como un aceite (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de coco fraccionado) y a continuación se introduce en la cápsula blanda. Los comprimidos son un segundo tipo de forma farmacéutica sólida que se podría utilizar. Los comprimidos utilizan excipientes tales como diluyentes/cargas (lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina), agentes desintegrantes (almidón, carboximetilcelulosa de sodio), aglutinantes (polivinilpirrolidona, metil celulosa) y lubricantes/agentes deslizantes (ácido esteárico, estearato de magnesio). Se utilizan tres procedimientos principales de producción de comprimidos, que incluyen la compresión directa, la granulación por vía seca y la granulación por vía húmeda. En la compresión directa, todos los excipientes y el principio activo se mezclan entre sí para producir una mezcla homogénea. Este polvo combinado se alimenta a continuación a una máquina empastilladora que produce los comprimidos por compresión de una cantidad definida de polvo conformando un comprimido unitario individual. La granulación por vía seca incluye mezclar los excipientes con el principio activo y a continuación llevar esta mezcla homogénea a un compactador de rodillos. El compactador de rodillos producirá grandes cintas compactadas que a continuación se reducirán de tamaño en un molino. Estos pequeños gránulos, que fluirán entonces bien, se pueden enviar a la máquina empastilladora para producir los comprimidos. El procedimiento de granulación por vía húmeda incluye mezclar el principio activo y los excipientes, y a continuación añadir un líquido (agua, alcohol) mediante pulverización o mezcla. Este líquido también incluye frecuentemente el agente aglutinante. Esta mezcla de sólido y líquido se fuerza a través de un tamiz para producir gránulos, que se secan en el caso de utilizar un procedimiento de granulación tradicional. O bien, si se utiliza un secador en lecho fluidizado, la granulación se seca en el secador en lecho fluidizado. Si es necesario, el tamaño de estos gránulos se reduce adicionalmente con un molino, y a continuación se mezclan con un lubricante y se alimentan a una máquina empastilladora para producir los comprimidos.

Los bolos son otra forma farmacéutica potencial. En esta patente, los bolos significan bien comprimidos de gran tamaño producidos mediante los procedimientos mencionados anteriormente o de una forma ciertamente similar previstos para su administración a animales grandes. O bien, formas farmacéuticas sólidas que se administran oralmente a los animales que pueden diferir de los comprimidos convencionales.

Los aditivos alimenticios sólidos son otras formas farmacéuticas potenciales. Estos productos se producen mezclando los principios activos con vehículos alimentarios adecuados (cascarilla de arroz, cascarilla de soja, fosfato dicálcico) para producir un artículo medicado de tipo A denominado a veces premezcla. Frecuentemente, también se añade aceite mineral para evitar la formación de polvo. Estos artículos medicados de tipo A o aditivos

alimentados se diluyen adicionalmente colocándolos en los comederos, donde son consumidos por los animales. Otra versión de estos aditivos alimenticios se conforma en bloques alimenticios que contienen el fármaco, que posteriormente chupan los animales para consumir el principio activo.

5 Más preferiblemente, se contemplan las formulaciones líquidas para administración oral. De acuerdo con ello, estos agentes se pueden formular en forma de una suspensión, disolución o emulsión en un vehículo acuoso adecuado acuoso o no acuoso. Los vehículos no acuosos pueden incluir, pero sin limitación, polietilenglicol, glicerol formal, triacetina, propilenglicol, n-metil pirrolidona y diferentes aceites (por ejemplo, cacahuete, mineral, oliva, coco fraccionado, girasol, soja, maíz). A veces, los aceites de elección se denominan glicéridos de cadena media con nombres comerciales tales como Miglyol®810/820 o Captex®355. Otro líquido de elección se refiere a los ésteres de propilenglicol tales como el dicaprilato de propilenglicol (Miglyol®840). Estos vehículos no acuosos pueden 10 contener conservantes contra microorganismos (por ejemplo, alcohol) y estabilizantes químicos (por ejemplo, butilhidroxitolueno, vitamina E). Los vehículos acuosos serían agua con determinados agentes tales como potenciadores del sabor (aromas frutales, sacarosa, glucosa), conservantes contra microorganismos (alcohol bencílico, ácido benzoico, cloruro de benzalconio, tampones (citrate, fosfato) o agentes para ajustar el pH (ácido clorhídrico, hidróxido de sodio). Estas formas farmacéuticas líquidas se preparan dispersando o disolviendo los principios activos en los vehículos líquidos por mezclado para crear bien una suspensión o una disolución. Los líquidos miscibles también se pueden combinar para producir disolventes simultáneos y actuar como vehículo portador. En algunos casos, se pueden combinar líquidos no miscibles con un agente emulsionante adecuado (por ejemplo, lecitina), si se necesita crear una microemulsión o una emulsión.

20 Los ejemplos de administración parenteral incluyen la inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea en la que se han disuelto o dispersado los principios activos en un vehículo portador líquido o implante y se han inyectado en el cuerpo. Para la administración parenteral que utiliza un líquido, los principios activos se han mezclado de forma adecuada con un vehículo aceptable que es tanto líquido como no acuoso. Para la administración parenteral que es un implante, el principio activo se formula como un implante sólido o líquido que se 25 administra por vía parenteral. Las formas farmacéuticas acuosas para administración parenteral estarían compuestas de agua junto con, si es necesario, tampones (por ejemplo, citrate, fosfato), agentes para ajustar el pH (ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), agentes conservantes contra microorganismos (por ejemplo, alcohol bencílico, ácido benzoico, cloruro de benzalconio y conservantes de la estabilidad química (por ejemplo, antioxidantes tales como galato de propilo, ácido ascórbico). Las formas farmacéuticas no acuosas para administración parenteral podrían utilizar, pero sin limitación, polietilenglicol, glicerol formal, triacetina, n-metil pirrolidona, 2-pirrolidona y diferentes aceites (por ejemplo, cacahuete, mineral, oliva, coco fraccionado, girasol, soja, maíz). Estas formas farmacéuticas no acuosas para administración parenteral podrían utilizar también conservantes contra microorganismos, y agentes estabilizantes químicos. También se pueden usar codisolventes (es decir, dos o 30 más disolventes). Además, la combinación de disolventes inmiscibles para crear emulsiones puede ser otra forma farmacéutica para administración parenteral. Las formas de dosificación parenteral se producen mezclando el principio activo con el líquido respectivo en cualquier otro excipiente. Este mezclado bien se realiza en condiciones asépticas con una filtración final a través de filtros de 0,22 micrómetros, para producir un producto estéril, o sometiendo el producto final a esterilización definitiva (por ejemplo, calor, radiación gamma) para crear un producto estéril para inyección.

40 Para administración tópica, los agentes pueden, por ejemplo, formularse en una forma farmacéutica de vertido o manchado. Se podrían utilizar los mismos vehículos acuosos y no acuosos mencionados anteriormente. También se podrían utilizar aditivos potenciadores de la viscosidad (por ejemplo, carboximetilcelulosa, ceras) para ayudar en la retención dentro del animal, o potenciadores de la penetración (por ejemplo, alcoholes) para ayudar a mejorar la absorción sistémica. Las formas farmacéuticas tópicas se producen utilizando procedimientos bien conocidos de los expertos en la técnica. En un procedimiento sencillo, el principio activo se mezcla con los disolventes junto con los aditivos necesarios para crear una disolución o suspensión que se puede verter sobre el animal, o con la que se pueda manchar el animal.

50 Las formas farmacéuticas parasiticidas para animales a menudo se denominan productos de empapado. La forma farmacéutica "para empapado" puede administrarse tanto tópicamente como oralmente. Se utiliza el término "empapado" porque la forma farmacéutica líquida se administra toda de una vez bien en la boca/garganta del animal, o se vierte (por ejemplo, se empapa) sobre la piel/pelo del animal. Esta patente está prevista para incluir formulaciones de empapado.

55 Dichas formas farmacéuticas, tal como se ha mencionado anteriormente (por ejemplo, suspensiones, disoluciones, cápsulas, comprimidos, emulsiones, bolos y aditivos alimenticios sólidos) pueden variar ampliamente con respecto a su peso total y contenido en el agente antiparasítico dependiendo de factores tales como el tipo de animal hospedador a tratar, la gravedad y el tipo de infección, y el peso del hospedador.

60 Los agentes se pueden utilizar combinados con uno o más principios activos adicionales, y estos agentes se pueden incorporar como parte de la formulación para administración. Los principios activos adecuados adicionales incluyen bencimidazoles (tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxbendazol y parbendazol), imidazotiazoles (tales como tetramisol, levamisol), y tetrahidropirimidinas (tales como pamoato de pirantel, oxantel o morantel), nitroscanato, oxazolinas antiparasíticas (tales como las divulgadas en los

documentos US-5478855, US-4639771 y DE-19520936), los derivados y análogos de la clase general de los agentes antiparasitarios de dioxomorfolina tales como los descritos en el documento WO-9615121, los depsipéptidos cíclicos (como los descritos en los documentos WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, y EP-503538, y en particular el emodépsido), fipronilo; piretroides; organofosfatos; reguladores del crecimiento de los insectos (tal como lufenurón); antagonistas de la acetilcolina (tal como tebufenozido y similares); espinosinas (tal como Espinosad), amidoacetoniilos (tal como los descritos en el documento WO-2005044784); neonicotinoides acetilcolina (tal como imidacloprida y similares); organofosfatos (tal como ttriclofón, naftalofos, piraclofos); sacilanilidas (tal como closantel, niclosamida); benzoenodisulfomaidas (tal como clorsulon); y pirazinaisquinolina (tal como praziquantel).

10 Para administración secuencial, las composiciones que comprenden los principios activos se pueden presentar convenientemente en forma de kit. Dicho kit contiene dos o más composiciones farmacéuticas independientes, al menos una de las cuales contiene 2-desoxoparahercuamida y una contiene abamectina, y medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, un frasco dividido, o un envase plegado dividido.

15 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones independientes en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones independientes con otra diferente.

20 Sin desear quedar vinculado a teoría específica alguna, se cree que la combinación de 2-desoxoparahercuamida con abamectina es capaz de reducir específicamente la frecuencia de alelos que codifican proteínas de resistencia en poblaciones de tricostrongiloides, manteniendo y restaurando, de esta forma, la utilidad de las proteínas para el control de tricostrongiloides.

Ejemplo 1

La eficacia de la combinación se demuestra en el siguiente ensayo clínico.

25 Cincuenta y cuatro (54) ovejas (corderos de raza Merino) fueron asignadas aleatoriamente a uno de nueve grupos. El día -41 del ensayo, la oveja se trató con naftalofos y levamisol para eliminar cualquier carga parásita anterior. Se recogieron muestras fecales en el día -27 del ensayo, y se analizaron para confirmar la erradicación de parásitos. El día -24, las ovejas se infectaron mediante inyección intraruminal con los siguientes parásitos:

- ca. 3000 *Haemonchus contortus* en 3^{er} estado (L3) de cepa Kirby susceptible
- ca. 6000 *Teladorsagia circumcincta* en 3^{er} estado (L3) de cepa McMaster susceptible
- ca. 6000 *Trichostrongylus colubriformis* en 3^{er} estado (L3) de cepa McMaster susceptible

30 Se recogieron muestras fecales en el día -1 del ensayo, y se determinó el recuento de huevos.

En el día 0 del ensayo clínico, las ovejas se trataron de acuerdo con el siguiente programa.

Grupo	Número de animales	Formulación	Dosis de 2-DOPH*	Dosis de ABA*
G1	6	Sin tratamiento (control negativo)	0	0
G2	6	F1	2 mg/kg	0,2 mg/kg
G3	6	F1	1 mg/kg	0,1 mg/kg
G4	6	F1	0,5 mg/kg	0,05 mg/kg
G5	6	F1	0,25 mg/kg	0,025 mg/kg
G6	6	F2	2 mg/kg	0,2 mg/kg
G7	6	F2	1 mg/kg	0,1 mg/kg
G8	6	F2	0,5 mg/kg	0,05 mg/kg
G9	6	F2	0,25 mg/kg	0,025 mg/kg

*2-DOPH = 2-desoxoparahercuamida; ABA = abamectina

35 La formulación F1 comprende 2-DOPH (10 mg/ml), ABA (1,0 mg/ml), glicerol formal (50 mg/ml), butilhidroxitolueno (0,5 mg/ml), y triacetina (1096,8 mg/ml). La formulación F2 comprende 2-DOPH (10 mg/ml), ABA (1,0 mg/ml), glicerol formal (50 mg/ml), butilhidroxitolueno (0,5 mg/ml), triacetina (400 mg/ml) y dicaprilato de propilenglicol (550,8 mg/ml).

Dos animales de cada grupo se sacrificaron en cada uno de los días 13, 14 y 15 del ensayo clínico. Se analizaron los órganos gastrointestinales y las muestras fecales para evidenciar la infestación parasítica remanente.

Recuento de huevos en las heces

Grupo	Media geométrica del grupo para el recuento de huevos en las heces	%Eficacia
G1	11921,4	
G2	0,9	99,99
G3	0,0	>99,99
G4	1,1	99,99
G5	37,6	99,68
G6	0,0	>99,99
G7	0,9	99,99
G8	0,0	>99,99
G9	11,3	99,90

Recuento total de gusanos

Grupo	<i>Haemonchus contortus</i>		<i>Teladorsagia circumcincta</i>		<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	
	Media geométrica del recuento de gusanos	%Eficacia	Media geométrica del recuento de gusanos	%Eficacia	Media geométrica del recuento de gusanos	%Eficacia
G1	801,7		2208,4		2539,0	
G2	0,0	>99,99	0,0	>99,99	0,0	>99,99
G3	0,0	>99,99	0,0	>99,99	0,0	>99,99
G4	0,0	>99,99	0,0	>99,99	0,7	99,97
G5	2,1	99,74	110,1	95,02	26,8	98,94
G6	0,7	99,92	0,7	99,97	0,0	>99,99
G7	0,0	>99,99	0,0	>99,99	0,0	>99,99
G8	0,7	99,92	0,0	>99,99	0,0	>99,99
G9	1,1	99,87	50,6	97,71	6,1	99,76

Ejemplo 2

Tratamiento de cepas resistentes de parásitos gastrointestinales en ovejas

- 5 La ovejas se infectaron artificialmente con larvas L3 de *Teladorsagia (Ostertagia) circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* y se midió la eficacia según el recuento total de gusanos en el grupo de tratamiento comparado con el grupo de control tras la administración del tratamiento. Los animales se trataron como se ha detallado anteriormente con los productos comerciales de referencia disponibles incluidos para confirmar el perfil de resistencia de los parásitos citados.

Trt. Grp.	Elemento de ensayo/referencia	Tasa de dosis	Volumen de dosis	Vía	Frec.	Trt. Día	Nº de animales
T01	Placebo (agua de grifo)	N/A	0,20 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T02	2-DOPH más Abamectina	2 mg/kg 0,2 mg/kg	0,20 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T03	Albendazol	3,8 mg/kg	0,15 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T04	Levamisol	8 mg/kg	0,20 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T05	Ivermectina	0,2 mg/kg	0,25 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10

- 10 Todos los animales del estudio se sometieron a necropsia el día 15 después del tratamiento. La masa abdominal y los intestinos delgados se recopilieron para recoger todos los gusanos y estimar el recuento total de gusanos. La

media geométrica del grupo de los recuentos de gusanos totales, valores p y eficacias de tratamiento de 2-DOPH/abamectina, albendazol, levamisol e ivermectina contra cepas resistentes de tres nematodos gastrointestinales en ovejas (15 días después del tratamiento).

Recuento total de gusanos

Grupo de tratamiento	Variable	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	<i>Teladorsagia trifurcata</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
Control negativo (T01)	Media aritmética del intervalo de prevalencia	10/10 120-3024 1689,5	9/10 0-522 230,5	10/10 3040-5740 4160,0
2-DOPH/abamectina (T02)	valor p de la media aritmética del intervalo de prevalencia (vs.	0/10 0-0 0,0 <0,0001	0/10 0-0 0,0 <0,0001	0/10 0-0 0,0 <0,0001
	%eficacia (media aritmética)	100,00	100,00	100,00
Albendazol (T03)	valor p de la media aritmética del intervalo de prevalencia (vs.	10/10 80-3708 2184,4 0,1488	7/10 0-712 281,6 0,4526	10/10 1320-2660 1812,0 <0,0001
	%eficacia (media aritmética)	NEG^	NEG^	56,44
Levamisol (T04)	valor p de la media aritmética del intervalo de prevalencia (vs.	7/9 0-1020 292,8 0,0003	4/9 0-180 36,7 0,0083	9/9 300-1500 652,6 <0,0001
	%eficacia (media aritmética)	82,67	84,08	84,31
Ivermectina (T05)	valor p de la media aritmética del intervalo de prevalencia (vs.	10/10 680-3600 2093,2 0,2366	7/10 0-459 194,8 0,5990	10/10 400-4060 1860,0 <0,0001
	%eficacia (media aritmética)	NEG^	15,49	55,29
NEG^ = eficacia negativa; la eficacia no calculada como el recuento promedio fue superior en el grupo tratado que en el grupo de control (T01)				

- 5 El presente estudio muestra un porcentaje de eficacia de la ivermectina (que es el mismo tipo de compuesto que abamectina) contra *Teladorsagia circumcincta*; un porcentaje de eficacia del 100% de la combinación de 2-DOPH/abamectina contra *Teladorsagia circumcincta*; por lo tanto, este hallazgo era inesperado y no estaba predicho.

Ejemplo 3

- 10 Tratamiento de cepas resistentes de parásitos gastrointestinales en ovejas

Las ovejas se infectaron artificialmente con larvas L3 infectivas y un cultivo mixto que contiene *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia* spp y *Trichostrongylus* spp, y la eficacia se midió mediante el recuento de gusanos totales en el grupo de tratamiento comparado con el grupo control tras la administración del tratamiento. Los animales se trataron como se ha detallado anteriormente con los productos comerciales de referencia disponibles incluidos para confirmar el perfil de resistencia de los parásitos citados.

- 15

Trt. Grp.	Elemento de ensayo/referencia	Tasa de dosis	Volumen de dosis	Vía	Frec.	Trt. Día	Nº de animales
T01	Placebo (agua de grifo)	N/A	0,2 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T02	2-DOPH más Abamectina	2 mg/kg 0,2 mg/kg	0,2 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T03	Albendazol	3,8 mg/kg	0,15 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T04	Levamisol	8 mg/kg	0,20 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10
T05	Ivermectina	0,2 mg/kg	0,25 ml/kg	Por boca	Una vez	Día 0	10

Todos los animales del estudio se sometieron a necropsia el día 15 después del tratamiento. La masa abdominal y los intestinos delgados se recopilaron para recoger todos los gusanos y estimar el recuento total de gusanos.

5 Recuento total de gusanos

Grupo de tratamiento	Variable	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Teladorsagia</i> spp·(total)§	<i>Trich. colubriformis</i>
Control negativo (T01)	Prevalencia	9/10	10/10	10/10
	Intervalo	0-1660	20-3860	4250-6228
	Media aritmética	844,0	1410,0	5103,8
2-DOPH/abamectina (T02)	Prevalencia	0/10	5/10	1/10
	Intervalo	0-0	0-400	0-20
	valor p de la media aritmética (vs. T01)	0,0 <0,0001	78,0 0,0005	2,0 <0,0001
	% de eficacia (media aritmética)	100	94,47	99,96
Albendazol (T03)	Prevalencia	8/10	10/10	10/10
	Intervalo	0-320	160-1200	2600-5160
	valor p de la media aritmética (vs. T01)	164,0 <0,0001	590,0 0,0350	3828,0 <0,0001
	% de eficacia (media aritmética)	80,57	58,16	25,00
Levamisol (T04)	Prevalencia	1/10	8/10	10/10
	Intervalo	0-20	0-160	2120-5800
	valor p de la media aritmética (vs. T01)	2,0 <0,0001	52,0 0,0004	4320,7 0,0817
	% de eficacia (media aritmética)	99,76	96,31	15,34
Ivermectina (T05)	Prevalencia	8/10	10/10	10/10
	Intervalo	0-940	280-3800	3140-5920
	valor p de la media aritmética (vs. T01)	442,0 0,0020	1680,0 0,6068	4510,0 0,0761
	% de eficacia (media aritmética)	47,63	NEG	11,63

El ejemplo anterior muestra un estudio adicional que demuestra la elevada eficacia de la combinación 2-DOPH/abamectina con respecto a la resistencia a la clase de compuestos de las lactonas macrocíclicas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de 2-desoxoparahercuamida y abamectina combinados para la preparación de un medicamento para tratar infestaciones parasíticas en mamíferos.
2. El uso de la reivindicación 1 en el que el parásito es un helminto.
- 5 3. El uso de la reivindicación 1 en el que el parásito es un mamífero no humano.
4. El uso de la reivindicación 3 en el que el mamífero no humano es una oveja.
5. Una composición antihelmíntica que comprende: (a) 2-desoxoparahercuamida; y (b) abamectina.
6. La composición de la reivindicación 5 que comprende, además, un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición de la reivindicación 5 para su uso como medicamento.
- 10 8. Un kit que comprende: (a) una composición que comprende 2-desoxoparahercuamida y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) abamectina y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración secuencial a un mamífero.
- 15 9. El uso de 2-desoxoparahercuamida y abamectina combinados para la preparación de un medicamento para reducir la frecuencia de genes de resistencia a sustancias antihelmínticas en poblaciones de nematodos tricostrongiloides.
10. El uso de 2-desoxoparahercuamida y abamectina combinados para la preparación de un medicamento para tratar la infestación parasítica en un mamífero.