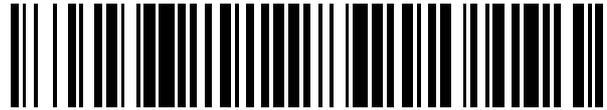


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 096**

51 Int. Cl.:

A01N 43/22 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2010 E 10717977 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2427055**

54 Título: **Espinetoram para su uso en el control de infestaciones por pulgas en gatos y perros**

30 Prioridad:

08.05.2009 US 176558 P

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

04.04.2014

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**SNYDER, DANIEL EARL y
WHITE, WILLIAM HUNTER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 453 096 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).

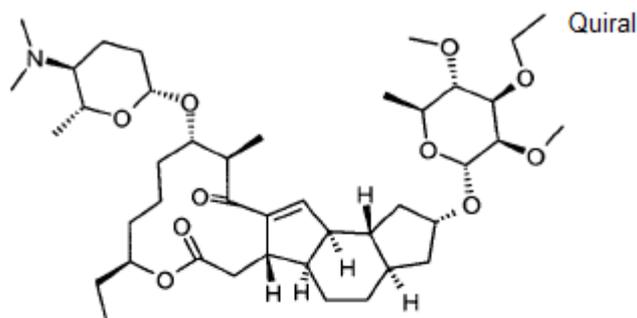
DESCRIPCIÓN

Espinetoram para su uso en el control de infestaciones por pulgas en gatos y perros

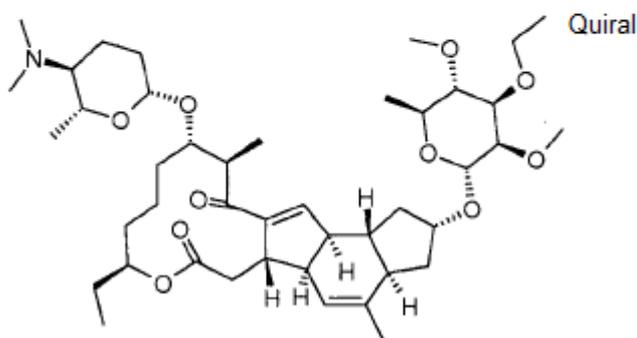
Los ectoparásitos, tales como pulgas, piojos, moscas, garrapatas y ácaros son problemáticos tanto para las personas como para los animales. Dichas plagas afectan seriamente a la productividad en la industria de animales domesticados al reducir el aumento de peso, originando cuero, lana y carne de mala calidad y, en algunos casos, con resultado de muerte. Los ectoparásitos causan también enfermedades y malestar en los animales de compañía. Se conoce que los ectoparásitos transportan bacterias y virus que son patógenos para los seres humanos. Las enfermedades causadas por los ectoparásitos son malaria, filariasis linfática, tracoma, tripanosomiasis y oncocercosis, por ejemplo.

Los esfuerzos para controlar los ectoparásitos han incluido el uso de insecticidas y pesticidas. Por ejemplo, las espinosinas, que son productos de fermentación de origen natural, han sido empleados como ectoparasiticidas en animales de compañía. (Snyder, US 6.664.237).

Los derivados de espinosinas han sido empleados en aplicaciones agrícolas (DeAmicis et a, US 6.001.981). Espinetoram es el nombre común para una mezcla del 25-90%, preferentemente del 50-90% de (2R,3aR,5aR,5B,9S,13S,14R,16AS,16BR)-2-(6-desoxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil-1-alfa-L-mannopiranosiloxi)-13-[(2R,5S,6R)-5-(dimetilamino)tetrahidro-6-metilpiran-2-iloxi]-9-etil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-hexadeca hidró-14-metil-1H-as-indaceno[3,2-d]oxaciclododecina-7,15-diona (en adelante, denominada "dihidro-Et-J", fórmula I dada a continuación), y del 10-75%, preferentemente del 10-50% (2R,3aR,5aS,5B,9S,13S,14R,16AS,16BS)-2-(6-desoxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil-1-alfa-L-mannopiranosiloxi)-13-[(2R,5S,6R)-5-(dimetilamino)tetrahidro-6-metilpiran-2-iloxi]-9-etil-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-tetradecahidro-4,14-dimetil-1H-as-indaceno[3,2-o]oxaciclododecina-7,15-diona (en adelante, denominado "Et-L", fórmula II a continuación).



Fórmula I



Fórmula II

(Podhorez et al, US 2008/0108800A1). Se ha descrito que el espinetoram proporciona un control de larga duración de un amplio espectro de plagas de insectos en una diversidad de cultivos (Dow AgroSciences Spinetoram Technical Bulletin, Noviembre de 2006). Se ha informado de que el espinetoram ha sido registrado en Nueva Zelanda como insecticida en el mercado de frutas de pepita ("Dow AgroSciences Receives First Global Registration for Spinetoram Insecticide", Dow AgroSciences Newsroom, Corporate News, 10 de Agosto de 2007).

Aunque el uso de espinosinas y otros insecticidas y pesticidas ha sido beneficioso, se necesitan formulaciones y usos alternativas o mejoradas. Las formulaciones y los usos deseados no sólo proporcionarían terapias alternativas, sino que también superarían al menos algunas limitaciones de las terapias actuales. Dichas limitaciones incluyen los problemas de toxicidad y seguridad, de eficacia (potencia y duración) y de resistencia. También afectan al uso beneficioso de los insecticidas y los pesticidas los obstáculos relacionados con la administración, que incluyen el modo y la recurrencia de administración. Por ejemplo, es deseable reducir la frecuencia de administración mientras se mantiene la eficacia, ya que frecuentemente la dosificación a animales es inconveniente y/o difícil. La presente invención abarca formulaciones ectoparasiticidas para su uso en animales que proporcionan opciones alternativas para combatir las infestaciones de ectoparásitos. Además, superan al menos algunas limitaciones en el uso de los insecticidas y los pesticidas actuales, particularmente, en la provisión de un control sistémico efectivo, seguro, a largo plazo, de ectoparásitos.

La invención proporciona espinoteram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el control de infestaciones de pulgas en un perro o un gato, en el que el espinoteram es para ser administrado sistémicamente mediante administración oral. La invención proporciona también una formulación de dosis única o pulsada para controlar sistémicamente las infestaciones de ectoparásitos en un perro o un gato que comprende espinoteram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación oral seleccionada de entre un comprimido, cápsula o líquido a una dosis de 10 a 60 mg de espinoteram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por kg de peso corporal del perro o del gato. Otro aspecto de los usos y las formulaciones terapéuticos que usan espinoteram es la capacidad de proporcionar un control sistémico prolongado de infestaciones de ectoparásitos, reduciendo, de esta manera, la recurrencia de dosificación de un animal, tal como no más de cada vez una o dos semanas, o cada mes o más.

El animal huésped puede ser un mamífero o no mamífero, tal como un ave (pavos, pollos) o pescado. Cuando el animal huésped es un mamífero, puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen animales domésticos, tales como animales de granja y animales de compañía. Los animales de granja incluyen ganado vacuno, camélidos, cerdos, ovejas, cabras y caballos. Los animales de compañía incluyen perros, conejos, gatos y otros animales propiedad de, y mantenidos en estrecha asociación con, seres humanos como parte de la relación humano-animal.

Los ectoparásitos incluyen plagas de insectos y ácaros que infestan o infectan comúnmente a los animales, e incluyen los estadios de huevo, larva, pupa, ninfa y adulto de los mismos. Dichas plagas incluyen pulgas, piojos, mosquitos, ácaros, garrapatas y especies de moscas que chupan sangre, pican o son molestas. Un objetivo particular son las pulgas y, más particularmente, *Ctenocephalides felis*.

"Controlar" se refiere a mejorar o eliminar una infestación actual, o prevenir una infestación, en un huésped animal.

"Cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de espinoteram, o una sal del mismo, suficiente para controlar un ectoparásito, e incluye causar una reducción medible en la población de la infestación de ectoparásitos. Este control puede ser el resultado de la introducción de espinoteram o su conjugado o sal en el sistema de la plaga cuando se alimenta, o a través de un repelente o una acción in vivo debido a la presencia sistémica de espinoteram o su conjugado o sal. Los intervalos para espinoteram o una sal del mismo en los usos y las formulaciones terapéuticas están comprendidos entre 0,01 y 1.000 mg/kg, más deseablemente, entre 0,1 y 100 mg/kg, y de manera particularmente deseable, entre 10 y 60 mg/kg de peso corporal del animal.

"Farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente solicitud, por ejemplo, con referencia a las sales y componentes de la formulación, tales como vehículos, incluye "veterinariamente aceptable" y, de esta manera, incluye independientemente tanto aplicaciones en seres humanos como aplicaciones en animales.

Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/ Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No.1, Enero 1977. Los ejemplos de sales incluyen sales formadas por reacciones estándar con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, cólico, pamoico, mícico, glutámico, canfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, fórmico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinámico y ácidos similares.

El término "vehículo" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto de los componentes activos en una formulación. La elección del vehículo dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del vehículo sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

El espinoteram o una sal del mismo puede ser administrado sistémicamente mediante cualquier vía adecuada. Los ejemplos de vías adecuadas incluyen la administración oral, tópica (transdérmica) y parenteral. La elección de la ruta dependerá de la especie del animal huésped y la naturaleza de la infestación de ectoparásitos. La administración resultará en una distribución sistémica en el interior del animal huésped. La eficacia sistémica (por ingestión de sangre por parte de

los parásitos o mediante un repelente sistémico o una acción in vivo) proporciona un modo diferente de exposición en comparación con ectoparasiticidas aplicados de manera no sistémica, en los que el modo de la exposición es el contacto con el parásito en la superficie de la piel. Las ventajas de los tratamientos sistémicos y la eliminación de los parásitos, en comparación con los tratamientos no sistémicos, tales como los tratamientos tópicos no transdérmicos, incluyen: a) menor exposición al aplicador humano y niños y objetos en el entorno del animal (por ejemplo, suelos, alfombras, muebles); b) sin preocupación de pérdida por la exposición del animal al agua (lagos, arroyos, baños, etc.) o de pérdida debida a la fricción; c) sin preocupación acerca de la exposición a rayos UV y degradación; d) sin problemas con la oxidación desde los aceites en la piel, etc., y e) garantía de que se administra la dosis entera (en comparación con una aplicación tópica, no transdérmica en la que parte de la dosis puede gotear, perderse por fricción y/o permanecer en el tubo de dispensación inmediatamente después del tratamiento).

El espinetoram y sus sales pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas para su administración sistémica. Dichas composiciones farmacéuticas y los procedimientos de fabricación de las mismas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, (A. Gennaro, et al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995). El espinetoram o sus sales pueden estar presentes en las formulaciones en una cantidad del 1% al 90% y, más particularmente, del 5% al 60% en peso de la formulación.

La expresión "formulación farmacéutica de dosis única" significa que una dosis de la formulación controla efectivamente la infestación de ectoparásitos durante un tiempo prolongado. La expresión "tiempo prolongado" comprende un período de al menos 7 días, preferentemente un período de al menos dos semanas y, más preferentemente, al menos 30 días. La expresión "formulación de dosis pulsada" significa una formulación adaptada para la administración de una cantidad total objetivo de espinetoram o su sal farmacéuticamente aceptable en dosis divididas, distintas, administradas normalmente durante un corto período de tiempo, tal como un período de uno o dos días. La dosificación pulsada contrasta con una dosis única en que mientras que los beneficios terapéuticos son iguales o sustancialmente equivalentes, la dosificación total es realizada en más de una dosis durante un corto período de tiempo. Por ejemplo, una dosis objetivo total puede ser dosificada de manera pulsada mediante la administración de dos, tres o cuatro o más dosis distintas, normalmente iguales, que suman una dosis objetivo total durante un período de uno o dos días. De manera alternativa, puede conseguirse una dosis pulsada mediante una única administración de la dosis total objetivo que es liberada, a continuación, durante un tiempo. Este enfoque de la dosificación pulsada puede producirse liberando internamente ciertas porciones de la dosis total liberada internamente durante un tiempo en base a la cinética (por ejemplo, cada 2, 3, 4 o más horas) o en base a la ubicación en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, el 50% en el estómago, posteriormente el 50% en el intestino delgado).

La administración oral puede ser mediante cápsula, bolo, comprimido, polvos, grageas, masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, películas, pulverizaciones o formulación líquida. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires. Dichas formulaciones pueden ser empleadas como cargas en cápsulas blandas o duras y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden ser preparadas también reconstituyendo un sólido, por ejemplo, desde una bolsita. Las pociones orales se preparan comúnmente disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un medio adecuado. La administración oral puede conseguirse mediante su mezcla con, o su colocación en, la comida de un animal.

El espinetoram o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados a la piel, la mucosa o las membranas mucosas para resultar en una administración sistémica. Uno de dichos modos de administración es la administración transdérmica. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración (véase, por ejemplo, J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finin y Morgan (Octubre de 1999)).

Además, el espinetoram o su sal farmacéuticamente aceptable pueden administrarse por vía parenteral o por inyección directamente en el torrente sanguíneo, músculo o en un órgano interno. Las vías adecuadas para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones inyectables pueden ser preparadas en forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o glucosa suficientes para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo espinetoram o su sal farmacéuticamente aceptable en el líquido. Estas formulaciones pueden ser auto-conservantes, auto-esterilizantes o pueden ser no estériles, a las que pueden añadirse opcionalmente conservantes. Típicamente, las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden ser formuladas más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma en polvo o secada para ser usada en conjunción con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de

5 pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por las personas con conocimientos en la materia. La solubilidad de espinetoram o sus sales farmacéuticamente aceptables usadas en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse usando técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

El espinetoram se evaluó usando bioensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad sistémica. En muchos ensayos, se usó espinosad como un comparador o un control positivo histórico, mientras que se emplearon otros estándares (fipronil, permetrina, imidacloprid). El espinetoram se empleó tanto como activo técnico como en la formulación.

10 Ensayo de mosca doméstica o adulta estable (ASF, AhsF). Este ensayo se realiza esencialmente tal como se describe por White, W.H., S.M. Bauer, X. Zhao et al., Comparison of *in vitro* and *in vivo* ectoparasiticide activity of an experimental benzimidazolecarbamate with permethrin and amitraz, J. Med. Entomol. 42, 207-211 (2005); y White, W.H., C.M. McCoy, J.A. Meyer et al., Knockdown and mortality comparisons among spinosad-, imidacloprid-, and methomyl-containing baits against susceptible *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) under laboratory conditions, J. Econ. Entomol. 100, 155-163 (2007).

15 El material de ensayo es formulado en DMSO a 10 mM. Se preparan diluciones dobles en solventes similares para dar 10 niveles de ensayo. Los materiales se diluyen en suero bovino (moscas de establo) o solución de glucosa al 5% (moscas domésticas) para obtener las concentraciones de exposición deseadas de 200-0,39 µM. Se colocan aproximadamente 3 ml de material de ensayo diluido en un tubo de ensayo (n = 3 por cada nivel de ensayo) y se usa una mecha dental para absorber fluido. Se coloca una mecha dental en un bote de pequeño tamaño en el interior de un plato de Petri de 100 mm.
20 Aproximadamente 10 moscas adultas de ambos sexos son anestesiadas usando dióxido de carbono y se realiza un recuento en cada plato. Los platos se incuban a 27°C y 50 - 70% de humedad relativa. Las moscas se recuperan de la anestesia y se alimentan de las mechas dentales empapadas de compuestos. Después de 24 h, se enumeran las moscas vivas/muertas. Se usa una regresión no lineal para modelar la relación dosis-mortalidad y obtener los datos de potencia relativa (LD₅₀) comparados con los controles contemporáneos (sólo disolvente o permetrina).

25 La Tabla 1 dada a continuación muestra el resumen de la caracterización *in vitro* para espinetoram (técnico) frente a los estándares contra las moscas.

Tabla 1

Parásito	Compuesto	Potencia (24 h EC ₅₀ µM)	95% CI de EC ₅₀	Relación de potencia Espinoteram/Espinosad
Mosca doméstica	Espinoteram	2,178	1,732-2,740	5,5
	Espinosad	11,96	9,452-15,13	
	Fipronil	0,9698	0,727-1,293	

30 En comparación con espinosad, espinetoram exhibe una actividad insecticida *in vitro* considerablemente mayor frente a las moscas domésticas adultas (5,5 veces más potente).

35 Administración oral s a perros. Teniendo en cuenta los datos anteriores, se inició una investigación sobre la eficacia oral en perros. La investigación fue conducida para evaluar 1) la eficacia de una dosis puntual de 30 mg/kg, contra, infestaciones experimentales mixtas con pulgas adultas de gato, *Ctenocephalides felis*; garrapatas americanas del perro en etapa adulta *Dermacentor variabilis* y garrapatas de perrera en etapa adulta *Rhipicephalus sanguineus*; 2) las concentraciones en plasma de los perros tratados con 30 mg/kg, y 3) la eficacia de las dosis puntuales de 50 mg/kg o 100 mg/kg, contra las infestaciones experimentales con las garrapatas de perrera en etapa adulta, *R. sanguineus*.

40 Se seleccionaron dieciséis perros para dos grupos de ocho perros (4 machos: 4 hembras) por grupo. Un grupo de tratamiento recibió espinetoram, mientras que el otro grupo se dejó sin tratar. Los perros fueron alojados individualmente, en perreras atados con cadenas y en suelo de hormigón, tanto en el interior como en el exterior. Durante el período de estudio, los perros fueron alimentados con pienso seco para perros, a excepción del día del tratamiento (día 0), cuando recibieron alimentos enlatados húmedos. Los perros tenían acceso *ad libitum* al agua.

El primer grupo en el día 0 recibió una o más cápsulas de gelatina que contenían espinetoram en polvo por vía oral, en la cantidad de 30 mg/kg, mientras que el grupo sin tratamiento recibió placebo. Para la evaluación de las dosis más altas (50 y 100 mg/kg) para determinar su eficacia contra *R. sangzuius*., perros del grupo de 30 mg/kg volvieron a recibir una

dosis a los niveles más altos aproximadamente 2,5 meses después de la administración de la dosis baja, una vez recogidos los datos sobre la eficacia contra las pulgas.

5 Cada perro se infestó experimentalmente con aproximadamente 100 pulgas adultas y 50 garrapatas de cada especie en los días de ensayo -1, 5, 12, 19, 28, 35 y 42, con infestaciones por pulgas adicionales realizadas en los días 49 y 56. Se realizaron evaluaciones de reducción contra las garrapatas y las pulgas 24 horas después de la dosificación. Todos los recuentos posteriores se realizaron 48 horas después de la infestación. Para las dosis más altas, los perros fueron infestados con aproximadamente 50 garrapatas *R. sanguineus* un día antes de la re-dosificación y de nuevo 5 días después de la re-dosificación, con recuentos con peine realizados aproximadamente 24 horas después. La actividad de reducción (día 1) se determinó usando 24 recuentos con peine 24 horas después de la dosificación. Para todos los recuentos de garrapatas residuales después del tratamiento, el recuento con peine se realizó 48 horas después de la infestación. Las muestras de sangre fueron extraídas los días 14, 21, 28 y 35 para determinar la concentración de espinetoram en plasma.

10 La Tabla 2 muestra la eficacia terapéutica y residual para las pulgas (media geométrica de porcentaje de reducción de pulgas) de espinetoram después de la administración oral a perros a 30 mg/kg.

15 Tabla 2

Material	Reducción	Día 7	Día 14	Día 21	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51	Día 58
Espinoteram	99,7	100	100	99,5	100	98,9	99,7	98,2	96,9
Espinosad ²	100	100	99,6	100	97,8	91,1	nd ³	nd	nd

¹ Reducción evaluada 48 h después de la dosificación.
² Representa los datos históricos y los controles no contemporáneos.
³ nd, significa no determinado.

20 En una dosis oral puntual de 30 mg/kg en perros, espinetoram exhibió una reducción equivalente y una eficacia residual superior en comparación con los datos históricos de espinosad contra las infestaciones por pulgas adultas de gato. Obsérvese que el control residual ($\geq 97\%$) se extiende más allá de 8 semanas. El espinetoram no demostró actividad estadísticamente significativa contra ninguna de las especies de garrapata a las dosis ensayadas. En general, la eficacia de los tratamientos contra ambas especies de garrapata era difícil de interpretar debido a un número muy bajo de retención de parásitos en los animales de control no tratados.

25 Administración de dosis pulsada versus única por vía oral a perros/*Ctenocephalides felis*. Se realizó otro estudio con perros para evaluar el efecto sobre una infestación por pulgas de 1) la administración oral de una dosis de un solo punto de 60 mg/kg; 2) la administración oral de un régimen de dosificación pulsada de 20 mg/kg de TID cada 2 horas durante un día; 3) la administración oral de un régimen de dosificación pulsada de 20 mg/kg TID cada cuatro horas durante un día, y 4) la concentración en plasma post-tratamiento de espinetoram.

Cuatro grupos de tratamiento de 8 perros cada uno (4 machos: 4 hembras) recibieron espinetoram de la manera siguiente:

- Grupo Tratamiento 1: 60 mg/kg, dosis única
- 30 Grupo de tratamiento 2: 60 mg/kg, (20 mg/kg cada 2 horas, tres veces)
- Grupo de tratamiento 3: 60 mg/kg, (20 mg/kg cada 4 horas, tres veces)
- Grupo Tratamiento 4: 0 mg/kg, (control negativo)

35 Los perros fueron alojados individualmente en perreras atados con cadenas y en suelo de hormigón, tanto en el interior como en el exterior. Durante el período de estudio, los perros fueron alimentados con pienso seco para perros, a excepción del día del tratamiento (día 0) y los dos días anteriores, cuando recibieron alimentos enlatados húmedos. Los perros tenían acceso *ad libitum* al agua.

40 Los perros tratados recibieron una o más cápsulas de gelatina que contenían polvo de espinetoram activo técnico por vía oral, y el grupo de tratamiento 4 recibió placebo. Cada perro fue infestado experimentalmente con aproximadamente 100 pulgas en los días de ensayo -1, 5, 12, 19, 28, 35, 42, 49 y 56. Se realizaron evaluaciones de reducción 24 horas después de la dosificación, con una eficacia residual evaluada posteriormente 48 horas después de cada infestación subsiguiente. El recuento con peine del día 1 sirvió para determinar la eficacia inicial/reducción, aproximadamente 24 horas después de

la dosis de 60mg/kg, o la primera de las dosis pulsadas. Se extrajeron muestras de sangre para determinar la concentración en plasma de espinetoram.

5 La Tabla 3 muestra la media geométrica del porcentaje de reducción en los recuentos de pulgas adultas vivas en comparación con el grupo de control sin tratar. Los resultados no indican una diferencia sustancial en los resultados de eficacia en función de si se administra una única dosis de 60 mg/kg o múltiples dosis de 20 mg/kg.

Tabla 3

	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51	Día 58	Día 72	Día 86	Día 93	Día 100	Día 107
Sin tratar	76,3 (---)	75,5 (---)	86,1 (---)	79,7 (---)	80,6 (---)	75,1 (---)	78,2 (---)	68,1 (---)	79,7 (---)	88,0 (---)	76,6 (---)	75,1 (---)	83,2 (---)	81,9 (---)
60 mg/kg SID	0,0 (100)	0,2 (99,8)	0,0 (100)	1,8 (97,7)	1,9 (97,5)	5,2 (93,7)	3,2 (96,2)							
20 mg/kg TID@2h	0,0 (100)	6,4 (91,7)	2,5 (96,7)	10,0 (88,0)	4,8 (94,1)									
20 mg/kg TID@4h	0,0 (100)	0,0 (100)	0,0 (100)	0,0 (100)	0,2 (99,8)	0,0 (100)	0,0 (100)	0,2 (99,7)	0,0 (100)	0,2 (99,8)	4,7 (93,8)	4,8 (93,7)	11,4 (86,3)	8,5 (89,6)

REIVINDICACIONES

1. Espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el control de infestaciones por pulgas en un perro o un gato, en el que el espinetoram es para ser administrado sistémicamente mediante administración oral.
- 5 2. Espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1, en el que dicha pulga es *Ctenocephalides felis*.
3. Espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1, en el que dicha administración se realiza con una frecuencia no superior a una vez cada dos semanas en una dosis única o pulsada.
4. Espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 3, en el que dicha administración se realiza con una frecuencia no superior a una vez al mes.
- 10 5. Espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad a administrar es de 10 mg/kg a 60 mg/kg de peso corporal de dicho perro o gato.
6. Una formulación de dosis única o pulsada para controlar sistémicamente infestaciones de ectoparásitos en un perro o un gato, que comprende espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación oral seleccionada de entre un comprimido, una cápsula o un líquido, a una dosis de 10 a 60 mg de dicho espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por kg de peso corporal de dicho perro o gato.
- 15 7. Formulación según la reivindicación 6, en la que la forma de dosificación es un comprimido o cápsula y dicho espinetoram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en dicha formulación en una cantidad del 5 al 60% en peso de la formulación.
- 20 8. Formulación según la reivindicación 6, en una forma de tratamiento masticable.