

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 970**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01) **A01N 43/78** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61K 31/365** (2006.01)

**A01N 43/90** (2006.01)

**A01N 61/00** (2006.01)

**A01N 57/24** (2006.01)

**A01N 51/00** (2006.01)

**A01N 47/44** (2006.01)

**A01N 47/40** (2006.01)

**A01N 43/86** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.1997 E 97953783 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 0946099**

54 Título: **Agentes endoparasitcidas y ectoparasitcidas**

30 Prioridad:

**23.12.1996 DE 19654079**

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

**01.06.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SIRINYAN, KIRKOR;  
DORN, HUBERT;  
HEESCHEN, KERSTIN;  
HEUKAMP, ULRICH y  
KUJANEK, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 536 970 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

Agentes endoparasitocidas y ectoparasitocidas

5 La presente invención se refiere a mezclas de a) avermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>, 22,23-dihidroavermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>, doramectina o moxidectina con b) imidacloprid, Ti 435 o AKD 1022 así como dado el caso otros principios activos así como diluyentes o vehículos para la preparación de agentes para la administración dérmica de los principios activos mencionados en a) y b) para la lucha contra ectoparásitos y endoparásitos en un único tratamiento.

10 Las infecciones por nematodos gastrointestinales de perros se originan en la mayoría de los casos por especies de las tres familias de nematodos *Ascarididae*, *Ancylostomatidae* y *Trichuridae*. En gatos están extendidas a nivel mundial principalmente las dos familias de nematodos *Ascarididae* y *Ancylostomatidae*. Tras pasar por los distintos estadios de desarrollo en los más diversos tejidos de los animales huéspedes se produce una infección patente del tracto gastrointestinal. Durante la prepatencia y patencia de la infección, la parasitosis de gusanos redondos, anquilostomas y tricocéfalos origina problemas considerables especialmente en perros, gatos jóvenes en crecimiento y también en seres humanos. Una terapia o un tratamiento profiláctico es por tanto imperiosamente necesario, tanto para la curación de animales ya enfermos como también para el mantenimiento de la salud de animales aún no infectados.

15 La protección frente a la infección en perro y gato es por consiguiente muy importante como profilaxis contra infecciones en seres humanos, especialmente en niños.

20 Ha de mencionarse especialmente el parásito *Dirofilaria immitis*, una filaria que está extendida endémicamente en partes de Norteamérica a Sudamérica, África, Asia sin embargo también Australia. Ésta origina la dirofilariosis cardiovascular canina y felina significativa. Las modificaciones fisiopatológicas graves que se producen durante la infección por *Dirofilaria immitis* de perros y gatos dentro del sistema cardiovascular pueden provocar un desarrollo de la enfermedad drástico en el animal huésped.

25 Los antihelmínticos ivermectina / milbemicina de la clase de las lactonas macrocíclicas muestran acción contra *Dirofilaria immitis* en perro y gato. La administración de estos principios activos se realiza habitualmente por vía oral o parenteral.

30 La infestación con pulgas de animales domésticos, tales como perro y gato, es para el animal infestado no sólo molesta, sino que añade a los animales infestados también dolores considerables (lesiones de picaduras, escozor y alergias) y daños (pérdida de sangre). Las pulgas pueden transmitir además distintos tipos de tenias. Éstas representan por tanto también un problema médico para los animales infestados así como para los dueños del animal. También el dueño del animal puede infestarse con pulgas. En algunos seres humanos esto conduce a alergia a picaduras de pulgas. Una lucha eficaz contra las pulgas en perros y gatos ha sido por tanto desde siempre deseable y necesario, sobre todo porque estos animales domésticos viven en número creciente y cada vez en contacto más estrecho con los seres humanos.

35 Se han conocido hasta ahora numerosos principios activos insectocidas para la lucha contra pulgas. Tales principios activos son por ejemplo de la clase de los carbamatos, propoxur, bendiocarb, carbarilo, de la clase de los ésteres de ácido fosfórico, fentiona, diazinona, de la clase de los piretroides, permetrina, cipermetrina, resmetrina.

En el caso de estos principios activos se trata de insectocidas de contacto con acción predominante sobre las pulgas adultas, que se administran por vía dérmica.

40 Si los animales domésticos debían protegerse contra los dos problemas, eran habituales hasta ahora dos tratamientos separados (tratamiento por vía parenteral u oral contra endoparásitos, tratamiento dérmico contra ectoparásitos). Era deseable sustituir estos dos tratamientos por un único tratamiento.

Se conocían ya productos de combinación, habitualmente para la ampliación del espectro de acción en su uso contra endoparásitos.

Una administración combinada de endoparasitocidas y ectoparasitocidas no era habitual hasta ahora en la práctica.

45 El documento DE 195 19 007 A1 se refiere a insectocidas de clornicotinilo y menciona entre otros también imidacloprid en mezcla con sinergistas de un grupo que comprende distintos compuestos, mencionándose como posible componente de mezcla entre numerosos otros también abamectina (avermectina). Sin embargo se menciona en la publicación únicamente una aplicación en la protección de plantas.

50 El objeto del documento GB 222 16 21 A son combinaciones sinérgicas de avermectinena con pirantel o pamoato de pirantel.

El documento ZA 8402571 A se refiere a combinaciones de principios activos de avermectinas con por ejemplo coumafos o carbarilo, que sin embargo no se administran ni por vía tópica ni dérmica.



**Tabla 1**

Lactona macrocíclica	-C <sub>22</sub> R <sup>1</sup> -X-C <sub>23</sub> R <sup>2</sup> -	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
Avermectinas B <sub>1a</sub>	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectina B <sub>1b</sub>	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihidroavermectina B <sub>1a</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-sec-Bu	-H
22,23-Dihidroavermectina B <sub>1b</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-iso-Pr	-H
Doramectina	-CH=CH-	-Chx	-H

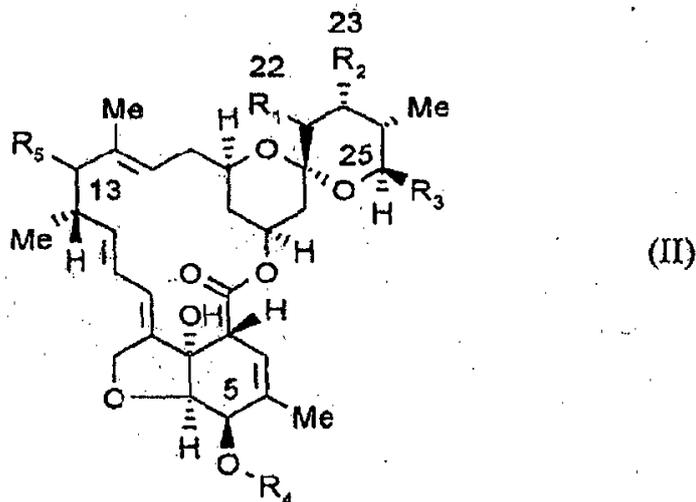
22,23-Dihidroavermectina B<sub>1</sub> representa ivermectina B<sub>1</sub>;  
sec-Bu = butilo secundario; iso-Pr = isopropilo; Chx = ciclohexilo;

5 Las avermectinas y 22,23-dihidroavermectinas B<sub>1</sub> (ivermectinas) de fórmula general (I) no se usan por regla general como mezclas. De especial interés es según esto el producto abamectina, que contiene esencialmente las avermectinas B<sub>1</sub> y sus productos de hidrogenación las 22,23-dihidroavermectinas B<sub>1</sub> (ivermectina).

10 Los compuestos designados con "b" de las lactonas macrocíclicas que tienen en la posición C<sub>25</sub> un resto iso-propilo no deben separarse necesariamente de los compuestos "a", que tienen un grupo sec-butilo en la posición C<sub>25</sub>. Generalmente se aísla la mezcla de las dos sustancias, que están compuestas de > 80 % de derivado de sec-butilo (B<sub>1a</sub>) y < 20 % de derivado de iso-propilo (B<sub>1b</sub>) y puede usarse de acuerdo con la invención. Además, en los estereoisómeros pueden estar dispuestos los sustituyentes en la posición C<sub>13</sub> y C<sub>23</sub> de manera constante tanto en α como en β en el sistema de anillo, es decir se encuentran por encima o por debajo del plano de la molécula.

Las milbemicinas tienen la misma estructura de anillo macrólido que las avermectinas o 22,23-dihidroavermectinas B<sub>1</sub> (ivermectinas), sin embargo no portan ningún sustituyente (es decir falta el fragmento de disacárido oleandrosa) en la posición 13 (R<sup>5</sup>= hidrógeno).

15 Como milbemicina de la clase de las lactonas macrocíclicas se menciona moxidectina de acuerdo con la siguiente fórmula estructural con la correspondiente definición de resto en la tabla 2:



en la que los restos R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> tienen el significado indicado en la siguiente tabla 2:

20

**Tabla 2**

Lactona macrocíclica	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
Moxidectina	-H	=N-O-Me		-H	-H
Me = metilo					

Los componentes de combinación en las mezclas de acuerdo con la invención son:

- avermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>;
- 22,23-dihidroavermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> (o ivermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>);
- doramectina;
- moxidectina.

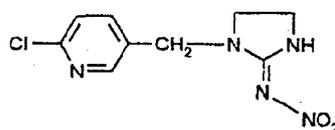
5

Los agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina de insectos se conocen por ejemplo de las publicaciones europeas n.º 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; las publicaciones alemanas n.º 3 639 877, 3 712 307; publicaciones japonesas n.º 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; documentos de patente estadounidense n.º 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; solicitudes PCT n.º WO 91/17 659, 91/4965; solicitud francesa n.º 2 611 114; solicitud brasileña n.º 88 03 621.

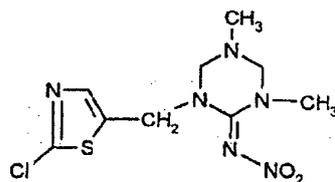
10

Los componentes de mezcla de los principios activos mencionados anteriormente avermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>, 22,23-dihidroavermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>, doramectina o moxidectina son los siguientes compuestos de esta clase de principio activo imidacloprid, Ti 435 o AKD 1022 con las fórmulas estructurales mencionadas a continuación:

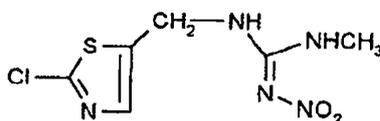
15



Imidacloprid



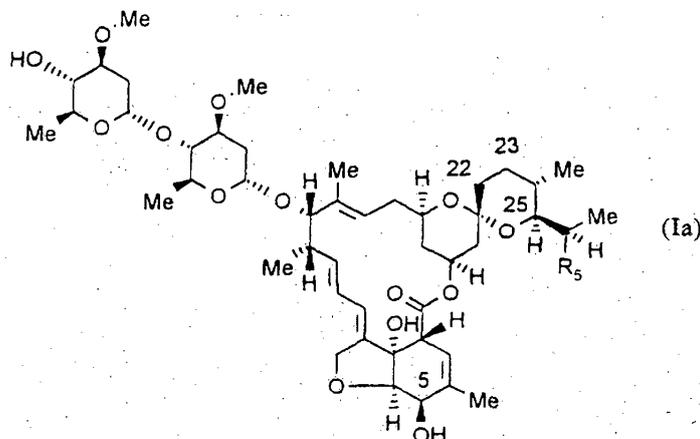
AKD 1022



Ti 435

Por ejemplo se combinan entre sí como componentes de combinación de acuerdo con la invención las 22,23-dihidroavermectinas B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> (ivermectinas B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>) de fórmula general (Ia) de la clase de las lactonas macrocíclicas

20

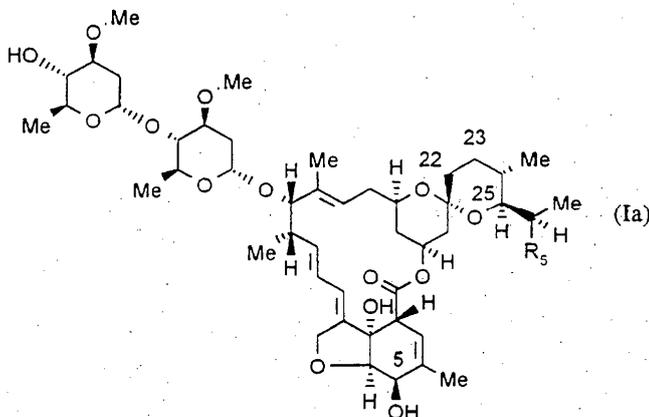


en la que

R<sup>5</sup> representa metilo y etilo,

con imidacloprid dado el caso en presencia de otros principios activos así como vehículos en una proporción de acción sinérgica.

Por ejemplo se combinan entre sí como componentes de combinación de acuerdo con la invención las 22,23-dihidroavermectinas B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> (ivermectinas B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>) de fórmula general (Ia) de la clase de las lactonas macrocíclicas



5

en la que

R<sup>5</sup> representa metilo y etilo,

con Ti 435 (clotianidina) dado el caso en presencia de otros principios activos o vehículos en una proporción de acción sinérgica.

10 La actividad endoparasiticida de las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención se encuentra claramente más alta de lo que había de esperar de las acciones de los componentes individuales. Mediante la administración de estas combinaciones pueden reducirse por tanto la cantidad de aplicación así como el número de administraciones.

15 Los agentes de acuerdo con la invención son adecuados con una toxicidad favorable en animales de sangre caliente para la lucha contra endoparásitos y ectoparásitos patógenos que se originan en seres humanos y en la tenencia de animales y cría de animales en animales útiles, de cría, de zoo, de laboratorio, de experimentación y domésticos. Éstos son eficaces a este respecto contra todos o algunos estadios de desarrollo de las plagas así como contra tipos resistentes y normalmente sensibles. Mediante la lucha contra los endoparásitos patógenos se reducirán la enfermedad, los casos de muerte y pérdidas de rendimiento, de modo que mediante el uso de los principios activos es posible una tenencia de animales más económica y simplificada. A los endoparásitos patógenos pertenecen nematodos, acantocéfalos en particular

20

De la subclase de Monogenea por ejemplo: *Gyrodactylus spp.*, *Dactylogyrus spp.*, *Polystoma spp.*.

Del orden de Enoplida por ejemplo: *Trichuris spp.*, *Capillaria spp.*, *Trichomosoides spp.*, *Trichinella spp.*.

Del orden de Rhabditia por ejemplo: *Micronema spp.*, *Strongyloides spp.*.

25 Del orden de Strongylida por ejemplo: *Strongylus spp.*, *Triodontophorus spp.*, *Oesophagodontus spp.*, *Trichonemaspp.*, *Gyalocephalus spp.*, *Cylindropharynx spp.*, *Poteriostomum spp.*, *Cyclocercus spp.*, *Cylicostephanus spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Chabertia spp.*, *Stephanurus spp.*, *Ancylostoma spp.*, *Uncinaria spp.*, *Bunostomum spp.*, *Globocephalus spp.*, *Syngamus spp.*, *Cyathostoma spp.*, *Metastrongylus spp.*, *Dictyocaulus spp.*, *Muellerius spp.*, *protostrongylus spp.*, *Neostongylus spp.*, *Cystocaulus spp.*, *Pneumostongylus spp.*, *Spicocaulus spp.*, *Elaphostongylus spp.*, *Parelaphostongylus spp.*, *Crenosoma spp.*, *Paraacrenosoma spp.*, *Angiostrongylus spp.*, *Aelurostrongylus spp.*, *Filaroides spp.*, *Parafilaroides spp.*, *Trichostrongylus spp.*, *Haemonchus spp.*, *Ostertagia spp.*, *Marshallagia spp.*, *Cooperia spp.*, *Nematodirus spp.*, *Hyostongylus spp.*, *Obeliscoides spp.*, *Amidostomum spp.*, *Ollulanus spp.*.

30

Del orden de Oxyurida por ejemplo: *Oxyuris spp.*, *Enterobius spp.*, *Passalurus spp.*, *Syphacia spp.*, *Aspicularis spp.*, *Heterakis spp.*.

35

Del orden de Ascaridia por ejemplo: *Ascaris spp.*, *Toxascaris spp.*, *Toxocara spp.*, *Parascaris spp.*, *Anisakis spp.*, *Ascaridia spp.*.

Del orden de Spirurida por ejemplo: *Gnathostoma spp.*, *Physaloptera spp.*, *Thelazia spp.*, *Gongylonema spp.*, *Habronema spp.*, *Parabronema spp.*, *Draschia spp.*, *Dracunculus spp.*.

Del orden de Filariida por ejemplo: *Stephanofilaria spp.*, *Parafilaria spp.*, *Setaria spp.*, *Loa spp.*, *Dirofilaria spp.*, *Litomosoides spp.*, *Brugia spp.*, *Wuchereria spp.*, *Onchocerca spp.*.

Del orden de Gigantorhynchida por ejemplo: *Filicollis spp.*, *Moniliformis spp.*, *Macracanthorhynchus spp.*, *Prosthenorchis spp.*.

5 En el caso de los ectoparásitos se mencionan:

del orden de Anoplura por ejemplo *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Solenopotes spp.*, *Pediculus spp.*, *Pthirus spp.*;

del orden de Mallophaga por ejemplo *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Eomenacanthus spp.*, *Menacanthus spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola spp.*, *Damalinea spp.*, *Bovicola spp.*;

10 del orden de Diptera por ejemplo *Chrysops spp.*, *Tabanus spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Muscina spp.*, *Haematobosca spp.*, *Haematobia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Lucilia spp.*, *Calliphora spp.*, *Auchmeromyia spp.*, *Cordylobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, *Chrysomyia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Wohlfartia spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Oesteromyia spp.*, *Oedemagena spp.*, *Hypoderma spp.*, *Oestrus spp.*, *Rhinoestrus spp.*, *Melophagus spp.*, *Hippobosca spp.*.

15 Del orden de Siphonaptera por ejemplo *Ctenocephalides spp.*, *Echidnophaga spp.*, *Ceratophyllus spp.*.

Se destaca especialmente la acción contra Siphonaptera, en particular contra pulgas.

A los animales útiles y de cría pertenecen mamíferos tales como por ejemplo ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, asnos, conejos, gamos, renos, animales de piel fina tales como por ejemplo visones, chinchilla, mapaches, aves tales como por ejemplo gallinas, gansos, pavos, patos, avestruces, peces de agua dulce y de agua salada tales como por ejemplo truchas, carpas, anguilas.

A los animales de laboratorio y experimentación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y gatos.

A los animales domésticos pertenecen perros y gatos.

La administración puede realizarse tanto de manera profiláctica como de manera terapéutica.

25 La administración de los principios activos se realiza por vía dérmica directamente o en forma de preparaciones adecuadas.

La administración dérmica se realiza por ejemplo en forma de pulverización (spray) o vertido (vertido dorsal y vertido en cruz, *pour-on and spot-on*).

Las preparaciones adecuadas son:

30 soluciones para su uso en la piel, formulaciones de vertido, geles;

emulsiones y suspensión para la administración dérmica, preparaciones semisólidas;

formulaciones en las que el principio activo está extendido en una base de pomada o en una base de emulsión de aceite en agua o agua en aceite;

preparaciones sólidas tales como cuerpos moldeados que contienen principio activo.

35 Como disolventes se mencionan: disolventes fisiológicamente compatibles tales como agua, alcoholes tales como etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona así como mezclas de los mismos.

40 Como solubilizadores se mencionan disolventes que fomentan la solución del principio activo en el disolvente principal o impiden su precipitación. Los ejemplos son polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), aceite de ricino polioxiethylado, ésteres de sorbitano polioxiethylado.

Los conservantes son: alcohol bencílico, triclorobutanol, éster de ácido p-hidroxibenzoico, n-butanol.

Las soluciones para su uso en la piel se aplican gota a gota, se extienden, se untan, se aplican por proyección o se aplican por pulverización.

45 Puede ser ventajoso añadir durante la preparación agentes espesantes. Los agentes espesantes son: agentes espesantes inorgánicos tales como bentonita, ácido silícico coloidal, monoestearato de aluminio, agentes espesantes orgánicos tales como derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico) y sus copolímeros, acrilatos y metacrilatos.

Los geles se aplican o se extienden sobre la piel. Los geles se preparan mezclándose soluciones, que se han preparado tal como se describe en las soluciones de inyección, con tanto agente espesante de modo que se produzca una masa transparente con consistencia a modo de pomada. Como agentes espesantes se usan los agentes espesantes indicados anteriormente.

- 5 Las formulaciones de vertido se vierten o se aplican por proyección sobre zonas limitadas de la piel, penetrando el principio activo la piel y actuando sistémicamente.

Las formulaciones de vertido se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando el principio activo en disolventes o mezcla de disolventes adecuados compatibles con la piel. Dado el caso se añaden otros coadyuvantes tales como colorantes, sustancias que favorecen la reabsorción, antioxidantes, agentes fotoprotectores, agentes adherentes.

10 Como disolventes se mencionan: agua, alcoholes, glicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, glicerina, alcoholes aromáticos tales como alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, éteres tales como alquilenglicolalquiléteres tales como dipropilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmono-butiléter, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, carbonatos cíclicos tales como carbonato de propileno, carbonato de etileno, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites vegetales o sintéticos, DMF, dimetilacetamida, n-alquilpirrolidonas tales como n-metilpirrolidona, n-butil- o n-octilpirrolidona, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, 2,2-dimetil-4-oxi-metilen-1,3-dioxolano y glicerinformal.

Los colorantes son todos los colorantes autorizados para su uso en animales, que pueden disolverse o suspenderse.

20 Las sustancias que favorecen la reabsorción son por ejemplo DMSO, aceites para esparcir tales como miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona o sus copolímeros con poliéteres, ésteres de ácido graso, triglicéridos, alcoholes grasos.

Los antioxidantes son sulfitos o metabisulfitos tales como metabisulfito de potasio, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, tocoferol.

Los agentes fotoprotectores son por ejemplo ácido novantisólico.

25 Los agentes adherentes son por ejemplo derivados de celulosa, derivados de almidón, poliacrilatos, polímeros naturales tales como alginatos, gelatina.

Las emulsiones son o bien del tipo agua en aceite o del tipo aceite en agua.

30 Éstas se preparan disolviéndose el principio activo o bien en la fase hidrófoba o en la fase hidrófila y homogeneizándose ésta con el disolvente de la otra fase con la ayuda de emulsionantes adecuados y dado el caso otros coadyuvantes tales como colorantes, sustancias que favorecen la reabsorción, conservantes, antioxidantes, agentes fotoprotectores, sustancias que aumentan la viscosidad.

35 Como fase hidrófoba (aceite) se menciona: aceites de parafina, aceites de silicona, aceites vegetales naturales tales como aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de ricino, triglicéridos sintéticos tales como biglicéridos de ácido caprílico/cáprico, mezcla de triglicéridos con ácidos grasos vegetales de longitud de cadena C<sub>8-12</sub> u otros ácidos grasos naturales seleccionados especialmente, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados o insaturados dado el caso también que contienen grupos hidroxilo, monoglicéridos y diglicéridos de los ácidos grasos C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>.

40 Ésteres de ácido graso tales como estearato de etilo, adipato de di-n-butirilo, éster hexílico del ácido láurico, pelargonato de dipropilenglicol, ésteres de un ácido graso ramificado de longitud de cadena media con alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster del ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, estearato de isopropilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, oleato de etilo, lactato de etilo, ésteres de ácidos grasos cerosos tales como grasa sintética de glándula uropígea de patos, ftalato de dibutilo, adipato de diisopropilo, mezclas de ésteres relacionados con este último entre otros.

45 Alcoholes grasos tales como alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico, alcohol oleílico.

Ácidos grasos tales como por ejemplo ácido oleico y sus mezclas.

Como fase hidrófila se menciona:

agua, alcoholes tales como por ejemplo propilenglicol, glicerina, sorbitol y sus mezclas.

50 Como emulsionantes se mencionan: tensioactivos no ionógenos, por ejemplo aceite de ricino polioxiethylado, monooleato de sorbitano polioxiethylado, monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerina, estearato de polioxiethylato, alquilfenolpoliglicoléter; tensioactivos anfólicos tales como N-lauril-β-iminodipropionato de di-Na o lecitina, tensioactivos aniónicos, tales como laurilsulfato de Na, étersulfatos de alcohol graso, sal de

monoetanolamina del ácido mono/dialquilpoliglicoleter-ortofosfórico;  
 tensioactivos catiónicos tales como cloruro de cetiltrimetilamonio.

- 5 Como otros coadyuvantes se mencionan: sustancias que aumentan la viscosidad y que estabilizan la emulsión tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y almidón, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), copolímeros de metilviniléter y anhídrido de ácido maleico, polietilenglicoles, ceras, ácido silícico coloidal o mezclas de las sustancias mencionadas.

Las suspensiones se administran por vía dérmica. Éstas se preparan suspendiéndose el principio activo en un líquido de soporte dado el caso añadiendo otros coadyuvantes tales como agentes humectantes, colorantes, sustancias que favorecen la reabsorción, conservantes, antioxidantes, agentes fotoprotectores.

- 10 Como líquidos de soporte se mencionan todos los disolventes y mezclas de disolventes homogéneos.

Como agentes humectantes (agentes dispersantes) se mencionan los tensioactivos indicados anteriormente.

Como otros coadyuvantes se mencionan los indicados anteriormente.

Las preparaciones semisólidas se administran por vía dérmica. Éstas se diferencian de las suspensiones y emulsiones descritas anteriormente sólo por su viscosidad más alta.

- 15 Para la preparación de preparaciones sólidas se mezcla el principio activo con vehículos adecuados dado el caso con adición de coadyuvantes y se lleva a la forma deseada.

Los principios activos pueden encontrarse en las preparaciones también en mezcla con sinergistas o con otros principios activos que actúan contra endoparásitos patógenos. Tales principios activos son por ejemplo L-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenil-imidazotiazol, carbamatos de bencimidazol, pirantel, praziquantel, epsiprantel.

- 20 Las preparaciones listas para su uso contienen los principios activos contra ectoparásitos en concentraciones de 10 ppm - 20 por ciento en peso, preferentemente de 0,1-12,5 por ciento en peso.

Las preparaciones que se diluyen antes de su uso contienen los principios activos contra ectoparásitos en concentraciones del 0,5-90 % en peso, preferentemente del 5 al 50 por ciento en peso.

- 25 Además, las preparaciones contienen los principios activos descritos contra endoparásitos en concentración de 10 ppm - 2 % en peso, preferentemente del 0,05-0,9 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 0,005 - 0,25 % en peso.

En los agentes de acuerdo con la invención, en el caso de una administración en un animal doméstico, perro, se cumple en general una proporción en peso de lactona macrocíclica con respecto a agonista o antagonista de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos tal como de 1 con respecto a 500 a 1000, preferentemente de 1 con respecto a 500 a 850, de manera muy especialmente preferente de 1 con respecto a 500.

- 30 Finalmente se cumple en los agentes de acuerdo con la invención, en el caso de una administración a un animal útil, en general una proporción en peso de lactona macrocíclica con respecto a agonista o antagonista de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos tal como de 1 con respecto a 20 a 400, preferentemente de 1 con respecto a 20 a 250, de manera muy especialmente preferente de 1 con respecto a 20 a 50.

- 35 En los siguientes ejemplos se usa como agonista o antagonista de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-N-nitro-2-imidazolidinio (nombre común imidacloprid) y como lactona macrocíclica ivermectina.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

- 40 Formulación SL (concentrado soluble en agua)

	18,3 g	imidacloprid
	0,2 g	ivermectina
	2,5 g	emulsionante neutro a base de alquilarilpoliglicoléter
	3,5 g	sal de sodio de sulfosuccinato de diisooctilo
45	38,4 g	dimetilsulfóxido y
	37,5 g	2-propanol

#### Ejemplo 2

Formulación *pour-on*

5	20,3 g	imidacloprid
	0,2 g	ivermectina
	1,8 g	poli(alcohol vinílico)
	1,8 g	copolímero de bloque a base de óxido de etileno y óxido de propileno
	0,26 g	goma xantana
	9,0 g	glicerina
	59,2 g	agua destilada

**Ejemplo 3**

Formulación *spot-on*

10	10,000 g	imidacloprid
	0,006 g	ivermectina
	83,394 g	alcohol bencílico
	16,300 g	carbonato de propileno
	0,100 g	BHT (hidroxitolueno butilado)

**Ejemplo 4**

Formulación *spot-on*

20	10,000 g	imidacloprid
	0,050 g	ivermectina
	83,350 g	alcohol bencílico
	16,300 g	carbonato de propileno
	0,100 g	BHT

**Ejemplo 5**

Formulación *spot-on*

25	10,000 g	Imidacloprid
	0,200 g	ivermectina
	83,200 g	alcohol bencílico
	16,300 g	carbonato de propileno
	0,100 g	BHT

**Ejemplo de aplicación A**

30 Se aplicó 1 ml de la formulación SL indicada en el ejemplo 1 como solución *pour-on* sobre el hombro de un perro infestado con 200 pulgas. El animal de experimentación pudo liberarse inmediatamente de pulgas adultas. El tratamiento de acuerdo con la invención conduce a una tasa de mortalidad de las pulgas al 100 %.

**Ejemplo de aplicación B**

35 Se diluyó 1 ml de la formulación descrita en el ejemplo 1 en 1 l de agua y con esta solución se rociaron perros de 20 kg que estaban infestados con pulgas empapándolos. Se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla B**

Periodo día	Número de pulgas por perro		% de acción
	no tratado	tratado	
-1 infestación con 100 pulgas			
0 tratamiento y recuento	30	0	100
5, 8 infestación con 100 pulgas			
9 recuento	56	0	100
15 infestación con 100 pulgas			
16 recuento	76	0	100
19 infestación con 100 pulgas (animales no tratados) 250 pulgas (animales tratados)			
20 recuento	39	0	100
26 infestación con 100 pulgas			
27 recuento	43	0	100

**Ejemplo de aplicación C** (no de acuerdo con la invención)

Ensayo de nematodos *in-vivo*

*Nematospiroides dubius* en ratón

5 Se infectaron ratones de manera experimental con nematodos del tipo *Nematospiroides dubius*. Para la infección se administró a los ratones *Nematospiroides dubius* por vía oral como 60 larvas filariformes.

Tras el transcurso del tiempo de prepatencia se administraron los principios activos suspendidos de acuerdo con el ejemplo 2 por vía oral en el día 12 tras la infección.

Determinación de la actividad:

10 La selección de los ratones se realiza en el día 20 tras la infección. El recuento de los parásitos adultos en el duodeno se realiza por medio de un compresor de dos placas de vidrio (*compressorium*). El resultado del tratamiento en el grupo con dosis se establece en proporción al grupo control no tratado.

En las siguientes tablas A y B se indica la acción de la combinación contra *Nematospiroides dubius* en ratón.

**Tabla C** Acción de la combinación de imidacloprid e ivermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> contra *Nematospiroides dubius* en ratón tras administración por vía oral

Principio activo y cantidad [mg/kg]		Tasa de reducción [%]
Imidacloprid	50,0	0
Ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub>	0,1	0
Ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub> + imidacloprid	50,0 0,1	100
Imidacloprid	25,0	0
Imidacloprid + ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub>	25,0 0,1	>80

15 **Ejemplo D** (no de acuerdo con la invención)

Ensayo de nematodos *in-vivo*

*Heterakis spumosa* en ratón

Se infectaron ratones de manera experimental con nematodos del tipo *Heterakis spumosa*. Para la infección se administró a los ratones *Heterakis spumosa* por vía oral como 90 huevos embrionarios.

20 Tras el transcurso del tiempo de prepatencia se administraron los principios activos suspendidos de acuerdo con el ejemplo 2 por vía oral en el día 46 tras la infección.

Determinación de la actividad:

25 La selección de los ratones se realiza en el día 54 tras la infección. El recuento de los parásitos adultos en el colon y ciego se realizó de manera microscópica. El resultado del tratamiento en el grupo con dosis se estableció en proporción al grupo control no tratado.

En la siguiente tabla se indica la acción de la combinación contra *Heterakis spumosa* en ratón.

**Tabla D** Acción de la combinación de imidacloprid e ivermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> contra *Heterakis spumosa* en ratón tras administración por vía oral

Principio activo y cantidad [mg/kg]		Tasa de reducción [%]
Imidacloprid	50,0	0
Ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub>	0,1	< 50
Imidacloprid + ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub>	50,0 0,1	100
Imidacloprid	25,0	0

(continuación)

Principio activo y cantidad [mg/kg]		Tasa de reducción [%]
Imidacloprid + ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub>	25,0	100
	0,1	
Imidacloprid	10,0	0
Imidacloprid + ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub>	10,0	> 80
	0,1	
Imidacloprid	5,0	0
Imidacloprid + ivermectina B <sub>1a</sub> /B <sub>1b</sub>	5,0	> 80
	0,1	

**Ejemplo de aplicación E**

5 La actividad insecticida y nematocida de tres formulaciones de imidacloprid/ivermectina con volumen de administración constante de 0,1 ml/kg se sometió a estudio en cuatro grupos de prueba en perro. La administración de las sustancias de prueba se realizó como *spot-on*. En las formulaciones ascendía la proporción de ivermectina de manera correspondiente al 0,006 %, 0,05% y 0,2 %. Imidacloprid estaba contenido en cada una de las sustancias de prueba en una proporción constante del 10 %. Todos los animales de los respectivos grupos de tratamiento y de control se sometieron en intervalos de tiempo definidos antes y después del tratamiento a un estudio clínico para determinar la infestación por pulgas y nematodos.

**Periodo de prueba:** 4 semanas

**Sustancias de prueba:****I. Imidacloprid**

Contenido en a.i.: 0 % p/v

**15 II. Ivermectina**

Contenido en a.i.: 0,006 % g/v (ejemplo E1)  
0,05 % g/v (ejemplo E2)  
0,2 % g/v (ejemplo E3)

**Animales de experimentación**

20 Especie: perro (*Canis familiaris*)  
Raza: Beagle  
Número: 8  
Sexo: 4 animales hembra y 4 animales macho  
Edad: cachorros, 2-3 meses de edad

**25 Infestación experimental con pulgas**

Cada perro se infestó en el día 3 antes del tratamiento con aproximadamente 100 pulgas de hasta cuatro semanas de edad en la zona del pliegue interno de la pata. Las reinfestaciones tuvieron lugar semanalmente.

**Infestación experimental con nematodos**

30 Se infectaron todos los perros 20 días antes del tratamiento con respectivamente 250 larvas infecciosas (1,3) de *Acylostoma caninum*.

**Administración**

Los animales se trataron una sola vez en el procedimiento *spot-on*. Respectivamente 2 animales formaron un grupo de tratamiento. El volumen de aplicación ascendía para todos los animales a 0,1 ml/kg.

**Estudio clínico de la actividad**

5 Para la evaluación de la actividad insecticida del tratamiento se sometieron a estudio todos los perros antes del tratamiento y después respectivamente 24 horas tras el tratamiento o tras cada infestación con pulgas cuantitativamente para determinar la infestación con pulgas. La actividad endoparasiticida se determinó mediante recuento de los gusanos desprendidos, excretados con las heces antes y tras el tratamiento (día 1-3 tras el tratamiento).

**Resultados**

En todos los grupos de ensayo pudo detectarse una actividad insecticida del 100 % durante un periodo de tiempo de 28 días. La actividad endoparasiticida depende de la dosificación, véase la siguiente tabla.

Formulación (% imidacloprid / % ivermectina)	Actividad
10/0,006	60 %
10/0,05	95 %
10/0,2	99 %

10

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de

- (a) avermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>, 22,23-dihidroavermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub>, doramectina o moxidectina con
- (b) imidacloprid, Ti 435 o AKD 1022;
- 5 (c) dado el caso otros principios activos así como diluyentes o vehículos

para la preparación de agentes para la administración dérmica de los principios activos mencionados en a) y b) para la lucha contra ectoparásitos y endoparásitos en un único tratamiento.