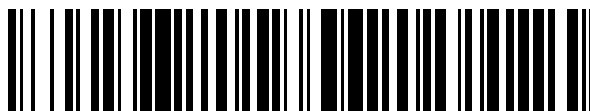


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 932**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2008** **E 08829454 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015** **EP 2187740**

54 Título: **Procedimiento de control de parásitos en un animal usando reguladores del crecimiento de insectos**

30 Prioridad:

06.09.2007 US 970444 P

07.09.2007 US 970621 P

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

29.01.2016

73 Titular/es:

THE HARTZ MOUNTAIN CORPORATION (100.0%)
400 PLAZA DRIVE
SECAUCUS, NJ 07094-3688, US

72 Inventor/es:

ECKER, WILLIAM y
HEMSARTH, LANCE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 557 932 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

Procedimiento de control de parásitos en un animal usando reguladores del crecimiento de insectos

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a un procedimiento para controlar parásitos y para formular y aplicar formulaciones tópicas que pueden tener actividad parasitocida o anti-parasitaria significativa, tales como una formulación adecuada para su uso en animales domésticos, tales como perros y gatos.

10 La infestación de los animales de compañía con pulgas, garrapatas, etc., es altamente indeseable y, de esta manera, es beneficioso desarrollar productos mejorados para combatir dicha infestación. Las aplicaciones tópicas pueden ser deseables ya que muchas formulaciones son aceptablemente seguras cuando son usadas por vía tópica, incluso si no son usadas internamente.

Las aplicaciones tópicas son más ventajosas si la cantidad de líquido aplicada al animal puede ser minimizada. Esta debería ser equilibrada con la necesidad de una dosificación apropiada para conseguir el efecto pesticida deseado. Por lo tanto, es deseable usar insecticidas altamente activos, de manera que pueda minimizarse el volumen total del insecticida aplicado al animal.

15 Las aplicaciones tópicas frecuentemente contienen un componente regulador del crecimiento de insectos (RCI). Los RCIs matan las larvas de pulga y previenen la eclosión de los huevos de pulga. Dichas formulaciones permiten un sistema de control de pulgas efectivo ya que sólo aproximadamente el 5% de las pulgas existentes en un animal pueden ser adultas y el otro 95% están en un estado juvenil (huevos y larvas). Por ejemplo, metopreno, hidropreno y piriproxifeno (disponible comercialmente como Nylar) son RCIs que previenen la eclosión de los huevos de pulga.

20 Las formulaciones tópicas que comprenden piriproxifeno y un piretroide son conocidas a partir de los documentos EP0714601, US5.632.999 y JP2003026603; La actividad de hidropreno a través de la acción volátil se divulga en "Volatile effects of insect growth regulators against german cockroach *Dictyoptera Blattellidae*" por Atkinson y otros.

25 Sin embargo, se ha determinado que varias formulaciones que contienen RCI tienen inconvenientes debido a las características del RCI elegido. Para algunos RCIs, es difícil mantener una concentración eficaz en el área afectada del animal y requieren la aplicación de un gran volumen. Para otros RCIs, es difícil proporcionar una cobertura suficiente alrededor del área de tratamiento, permitiendo de esta manera que persistan parásitos en otras zonas del animal o en el entorno, tal como ropa de cama para mascotas, alfombras, tapicería, etc. Una vez más, se requiere un gran volumen para proporcionar cobertura.

30 Esto puede causar un desorden considerable y puede conducir a un olor desagradable. Además, si la dosis de una formulación tópica es en un volumen grande, puede ser sacudida fácilmente por el animal reduciendo de esta manera la eficacia de la formulación. Además, cuando el animal es un animal doméstico, existe una complicación adicional en el sentido de que la formulación debería ser segura para el contacto humano. Una gran dosis de un RCI puede conducir a manchas en muebles, alfombras, etc. Por último, incluso siendo seguras, las formulaciones tópicas no deberían ser irritantes o producir erupciones cutáneas, pérdida de cabello o presentar otros efectos secundarios desagradables.

35 Por consiguiente, es deseable desarrollar formulaciones mejoradas.

Sumario de la invención

40 En términos generales, según la invención, se proporciona una aplicación tópica de dos RCIs. Se ha determinado que la aplicación tópica de dos RCIs (siendo un RCI con una propiedad de alta movilidad metopreno o hidropreno debido a su volatilidad (RCI móvil) y siendo un RCI no móvil piriproxifeno) en el mismo animal, no humano, a fin de estar presentes al mismo tiempo, consigue un efecto sinérgico sorprendente y ofrece un medio más amplio y más eficaz de control de la infestación que el uso de la misma cantidad total de cualquiera de los RCIs por separado.

45 Tal como se hace referencia en la presente memoria, un RCI móvil es un RCI que existe en forma líquida o como un sólido en sublimación a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica, que es capaz de translocación (vaporización y re-deposición desde una zona a otra zona). Los ejemplos de un RCI móvil incluyen metopreno e hidropreno. Un RCI móvil es volátil y tiene capacidad de traslocación desde una zona del animal a otra zona del animal o una zona en el entorno. Tal como se hace referencia en la presente memoria, un RCI no móvil es un RCI que existe en forma sólida sin sublimación a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica, que no tiene capacidad de traslocación. Un ejemplo de un RCI no móvil es piriproxifeno. Un RCI no móvil no se propaga o migra y, por lo tanto, es capaz de mantener una alta concentración eficaz en la ubicación en la que se aplica.

50

Debido a su mayor potencia, la aplicación según la invención requiere menos ingredientes activos totales. Su uso puede ser seguro y evita muchos efectos secundarios adversos comunes de la aplicación tópica convencional.

Una realización preferente de la invención proporciona una formulación tópica que contiene una combinación de cualquiera de entre metopreno o hidropreno con piriproxifeno y al menos un insecticida adicional capaz de proporcionar actividad insecticida sobre el insecto adulto ("adulticida"). La selección de la combinación de insecticidas y reguladores del crecimiento de insectos produce una composición que tiene alta actividad parasitocida, proporcionando de esta manera una amplia protección contra una diversidad de parásitos con una única aplicación de la formulación tópica. Se ha determinado también que el uso de dos RCIs seleccionados conduce a un efecto sinérgico, tal como unas relaciones mejoradas de actividad por volumen total. El procedimiento de tratamiento usando dicha una formulación puede ser útil también para mejorar la velocidad de resultado y para reducir la recurrencia, en comparación con otras formulaciones.

Tal como se usa en la presente memoria, la identificación de un ingrediente activo, por ejemplo, piriproxifeno, pretende hacer referencia también a otras formas farmacéuticamente activas del ingrediente activo, tales como ésteres, sales, clorhidratos, formas de ácido o base, isómeros, etc.

De esta manera, una ventaja de la invención es proporcionar un procedimiento de aplicación tópica para el control de parásitos.

Otra ventaja de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado de aplicación de control de parásitos de manera más rápida y/o más permanente que otras formulaciones tópicos.

Otra ventaja de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado de aplicación de control de parásitos usando menos ingredientes activos que otras formulaciones tópicos.

Otros objetos, ventajas y características serán en parte evidentes y en parte se describirán.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Según una realización preferente de la invención, se proporciona un procedimiento de control de parásitos en animales que implica una combinación de metopreno (o hidropreno), piriproxifeno y un adulticida que es eficaz contra parásitos tales como pulgas, huevos de pulga y otros objetivos potenciales. Esta combinación de ingredientes activos puede producir una formulación tópica que proporciona una amplia protección contra los parásitos.

Preferentemente, puede abordarse el tratamiento de diferentes parásitos incluyendo un adulticida particular, que incluye, pero no se limita a, lactonas macrocíclicas, piretrinas naturales, piretroides sintéticos, etofenprox, neonicotinoides, fenilpirazolas o sus combinaciones. El adulticida o la combinación de adulticidas deberían estar presentes en una cantidad eficaz para controlar los parásitos en el estado adulto, preferentemente entre el 1% y el 90% de la administración total.

El RCI debería estar presente en una cantidad eficaz para controlar los parásitos en el estado juvenil. Preferentemente, la cantidad de piriproxifeno está comprendida entre el 0,005% y el 5% de la administración total. Preferentemente, la cantidad de metopreno (o hidropreno) está comprendida entre el 0,01% y el 10% de la administración total. En una realización preferente de la invención, la relación de metopreno a piriproxifeno está comprendida en el intervalo de 20:1 a 1:20 en peso.

Debería entenderse que la aplicación de metopreno (o hidropreno), piriproxifeno y un adulticida puede ser sin limitación a ningún orden específico de la aplicación. De esta manera, es posible aplicar metopreno (o hidropreno), piriproxifeno y el adulticida en una única formulación combinada o en sucesión y conseguir beneficios deseables.

En una realización preferente de la invención, la composición de insecticida de la invención puede ser envasada en un envase de dosis individual. Los recipientes de dosis individuales hacen que el almacenamiento, el uso y la eliminación sean más convenientes para los propietarios de animales.

En otra realización preferente de la invención, los dos RCI y el adulticida pueden ser envasados en un recipiente que tiene dos cámaras separadas, asociadas, preferentemente adjuntas, pero individuales, para prevenir el mezclado de estos ingredientes antes de la administración para reducir la reactividad cruzada y mejorar la vida útil y la eficacia de una formulación en la que el adulticida debe estar separado del metopreno y del piriproxifeno. Antes de la administración, los envases que contienen la primera formulación y la segunda formulación en sus cámaras separadas respectivas se abren, y la primera formulación y la segunda formulación son dispensadas simultáneamente o al menos aproximadamente al mismo tiempo al animal.

En otra realización preferente de la invención, los RCIs y el adulticida se aplican al entorno del animal, tal como una cama del animal doméstico o una alfombra.

En otra realización preferente de la invención, los RCIs y el adulticida se preparan en forma líquida con un vehículo que

incluye del 1% al 70% de propulsores de aerosol.

En otra realización preferente de la invención, los RCIs y el adúlticida se preparan en forma líquida para ser dispensados a las superficies a través de una bomba de tipo aerosol.

5 Se debe entender que no es necesario que los ingredientes activos sean mezclados entre sí antes de la administración de la formulación tópica al animal, sino que pueden ser almacenados en vehículos adecuados por separado. Los vehículos adecuados para los RCIs y el adúlticida incluyen, pero no se limitan a, aceites vegetales, triglicéridos, agentes tensioactivos, glicoles, ésteres, éter de petróleo, aldehídos, lactonas, triglicéridos, amidas, copolímeros de poliéter de silicona, dialquil amidas de ácidos grasos, piroldonas, dispersiones acuosas, agua y sus combinaciones. Preferentemente, el vehículo es N,N dialquil amida de ácido graso y, más preferentemente, N,N dimetil octanamida. Los
10 vehículos deberían estar presentes entre el 1% y el 99% del peso total de la composición.

Debido a que las composiciones según las realizaciones preferentes de la invención pueden ser formuladas con una concentración relativamente alta de ingredientes activos, una aplicación relativamente pequeña de un punto o una línea sobre el animal puede prevenir y controlar con eficacia una infestación por parásitos en el animal durante aproximadamente uno, dos e incluso cuatro o más semanas después de la administración.

15 En la preparación de una formulación para su uso en animales, hay varios parámetros que deberían ser considerados. Estos son:

(a) Concentración suficientemente alta para minimizar el volumen de la aplicación tópica al animal (no sería conveniente aplicar 20 ml, por ejemplo, a un perro pequeño).

20 (b) Concentración suficientemente baja para conseguir una translocación eficaz del insecticida tópico sobre la piel del animal.

(c) La formulación debería ser estable durante seis meses a 4,4°C (40°F) y una humedad relativa del 75%, a temperatura ambiente y a -23,3°C (-10°F). Esto contribuye a asegurar que la formulación permanezca estable bajo las condiciones que podría encontrar en un comercio.

25 (d) Su uso sea seguro en el animal deseado, particularmente no irritante para al menos el animal deseado, ya que el producto se aplica a la piel. También seguro si es ingerido por el animal; la ingestión puede producirse cuando las mascotas se acicalan.

(e) Su uso sea seguro para el consumidor.

(f) Su uso sea eficaz, debería matar a más del 90% de las pulgas y garrapatas durante hasta 28 días.

(g) La eficacia se reduciría si se produjo cristalización en el envase.

30 (h) Debe ser estéticamente agradable, "sin gotas aceitosas" en el animal cuando se aplica.

(i) Debe ser de secado rápido para reducir la posibilidad de que el animal se sacuda el líquido reduciendo de esta manera la eficacia.

(j) Microbiológicamente estable.

35 El mecanismo de sinergia propuesto no debería interpretarse, de manera alguna, como limitativo. Sin embargo, se cree que el metopreno y el hidropreno son volátiles, con alta movilidad y, por lo tanto, capaces de migrar a través de una zona infestada. Se cree que el piriproxifeno posee estabilidad y potencia química a largo plazo. De esta manera, una combinación de la propiedad migratoria de una RCI móvil, tal como metopreno o hidropreno, con la eficacia del piriproxifeno consigue una mayor actividad parasitocida, que ofrece resultados multiplicativos en lugar de meros resultados aditivos.

40 Puede ser ventajoso administrar conjuntamente componentes adicionales para aumentar la eficacia y para reducir la irritación de los insecticidas a la piel de los animales. De manera ventajosa, la formulación puede contener agentes de propagación, tales como n-octil piroldona y dioctilsulfosuccinimida, fragancias y/o antioxidantes. Otros aditivos para la composición insecticida incluyen, pero no se limitan a, fragancias, agentes tensioactivos y de propagación para aumentar el rendimiento, tales como polioxietileno sorbitán monolaurato (20) (disponible comercialmente como polisorbato 20 o Tween® 20) y polioxietileno sorbitán monooleato (20) (disponible comercialmente como polisorbato 80 o Tween® 80) y miristato de isopropilo. Pueden añadirse también polímeros tales como agar, gelatina, alginato, y polímeros catiónicos tales como guar catiónico, celulosa catiónica, acrilatos catiónicos, y polioximetilen urea para proporcionar envoltura al insecticida para mejorar la seguridad y la adhesión a la piel y al cabello.

En la práctica, puede aplicarse una cantidad eficaz de las composiciones insecticidas según se describen en la presente memoria a un animal de compañía, preferentemente un perro o un gato, como un champú de formación de espuma, inmersión, pulverización de aerosol, pulverizador de bomba, polvo, loción, concentrado emulsionable, pasta acuosa o líquida vertible, collar de liberación lenta, concentrado en suspensión, polvos y mediante cualquier otro procedimiento adecuado para la administración de composiciones tópicas a animales.

Ejemplo 1

Se prepara una Formulación I consistente con una realización de la invención mezclando 0,1% de piriproxifeno, 3,0% de metopreno o hidropreno, 40% de Etofenprox y 56,9% de vehículo adipato de isopropilo (DIPA) en peso.

Ejemplo 2

Se prepara una Formulación II consistente con una realización de la invención mezclando 0,05% de piriproxifeno, 10,0% de metopreno o hidropreno, 85% de fenotrina y 4,95% de vehículo DIPA en peso.

Ejemplo 3

Se prepara una Formulación III consistente con una realización de la invención mezclando 5,0% de piriproxifeno, 0,1% de metopreno o hidropreno, 10% de fipronil y 84,9% de vehículo DIPA en peso.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica que comprende un regulador del crecimiento de insectos no móvil y un regulador del crecimiento de insectos móvil para su uso en el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal no humano, en el que el regulador del crecimiento de insectos móvil comprende metopreno o hidropreno, y el regulador del crecimiento de insectos no móvil comprende piriproxifeno.
5
2. Formulación para su uso según la reivindicación 1, en la que el animal es un gato o un perro.
3. Formulación insecticida que comprende una cantidad eficaz de un regulador del crecimiento de insectos no móvil, un regulador del crecimiento de insectos móvil y un adulticida suficiente para reducir la infestación parasitaria de un animal no humano tratado con la formulación, en la que el regulador del crecimiento de insectos móvil comprende metopreno o hidropreno, y el regulador del crecimiento de insectos no móvil comprende piriproxifeno.
10
4. Formulación según la reivindicación 3, en la que el regulador del crecimiento de insectos no móvil, el regulador del crecimiento de insectos móvil y el adulticida se envasan en combinación en un único recipiente.
5. Formulación según la reivindicación 3, en la que el regulador del crecimiento de insectos no móvil y el regulador del crecimiento de insectos móvil se envasan en un primer recipiente y el adulticida se envasa en un segundo recipiente aislado del contenido del primer recipiente, previniendo la interacción con el contenido del segundo recipiente antes de la administración de la formulación tópica.
15
6. Formulación según la reivindicación 3, en la que la cantidad de regulador del crecimiento de insectos móvil está comprendida entre el 0,01% y el 10% de la formulación en peso.
7. Formulación según la reivindicación 3, en la que la cantidad de regulador del crecimiento de insectos no móvil está comprendida entre el 0,005% y el 5% de la formulación en peso.
20
8. Formulación según la reivindicación 3, en la que el adulticida comprende un piretroide sintético.
9. Formulación según la reivindicación 3, en la que el adulticida comprende una piretrina natural.
10. Formulación según la reivindicación 3, en la que el adulticida comprende Etofenprox.
11. Formulación según la reivindicación 3, en la que el adulticida comprende un neonicotinoide.
12. Formulación según la reivindicación 3, en la que el adulticida comprende un fenilpirazol.
25
13. Formulación según la reivindicación 3, en la que la cantidad de adulticida está comprendida entre el 1% y el 90% de la formulación en peso.
14. Formulación según la reivindicación 3, en la que el regulador del crecimiento de insectos no móvil, el regulador del crecimiento de insectos móvil y el adulticida se disuelven en N,N dialquil amida de ácido graso.
15. Formulación según la reivindicación 14, en la que la cantidad de N,N dialquil amida de ácido graso está comprendida entre el 1% y el 99% de la formulación.
30