

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 499**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/10** (2006.01)

**A01N 43/90** (2006.01)

**A61K 31/365** (2006.01)

**A61P 33/00** (2006.01)

**C07D 493/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2007 PCT/US2007/010611**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2008 WO08136791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2007 E 07794480 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2155755**

54 Título: **Composiciones que comprenden compuestos de alcoxiéter macrólidos C-13 y compuestos de fenilpirazol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.12.2016**

73 Titular/es:  
**MERIAL, INC. (100.0%)**  
**3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500**  
**Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:  
**SOLL, MARK, D.;**  
**BOECKH, ALBERT y**  
**SHUB, NATALYA**

74 Agente/Representante:  
**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 595 499 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden compuestos de alcoxiéter macrólidos C-13 y compuestos de fenilpirazol

5 **SOLICITUDES RELACIONADAS**

10 [0001] La presente solicitud hace referencia a la Solicitud de Estados Unidos N° de Serie 11/317.932, presentada el 22/12/2005 y la solicitud de Estados Unidos N° de serie 10/279.356, presentada el 24 de octubre de 2002, ahora concedida, que es una "continuación-in-part" de la solicitud de Estados Unidos N° de serie 10/155.397, presentada el 24 de mayo de 2002, ahora la patente de Estados Unidos No. 6.962.713, que es una divisional de la solicitud de Estados Unidos N° de serie 09/376.736, presentada el 17 de agosto de 1999, ahora patente de Estados Unidos No. 6,426,333, que es una "continuation-in-part" de la solicitud de Estados Unidos N° de serie 09/271.470, presentada el 17 de marzo de 1999, ahora patente de Estados Unidos N°: 6.482.425, que es una "continuation-in-part" de la solicitud internacional N° PCT/FR97/01548, presentada el 15 de septiembre de 1997, que designa los Estados Unidos, y que reivindica prioridad de la solicitud francesa N° 96/11446, presentada el 19 de septiembre de 1996.

**CAMPO DE LA INVENCION**

20 [0002] La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un N-fenilpirazol y un nuevo derivado de ivermectina para la lucha contra los parásitos en aves y mamíferos. Esta memoria también da a conocer un procedimiento mejorado para la erradicación, el control y la prevención de la infestación por parásitos en aves y mamíferos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

25 [0003] Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a la infestación por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y gusanos.

30 [0004] Los animales domesticados, tales como gatos y perros, se infestan a menudo con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas en gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp* y similares),
- garrapatas (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyoma sp.* y similares), y
- ácaros (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.* y similares),
- 35 - piojos (*Trichodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Lignonathus sp.*, y similares),
- mosquitos (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.*, y similares) y
- moscas (*Hematobia sp.*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.*, *Dematobia sp.*, *Cochliomyia sp.*, y similares).

40 [0005] Las pulgas son un problema particular, porque no sólo afectan negativamente a la salud del animal o humano, sino que también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Además, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales, tal como la tenia de perro (*Dipylidium caninum*), y los seres humanos.

45 [0006] De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos, agentes que causan enfermedades en seres humanos y animales. Las principales enfermedades causadas por las garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia sp.*) y rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. En ocasiones, estas toxinas son mortales para el huésped.

50 [0007] Además, los ácaros y piojos son particularmente difíciles de combatir, ya que hay muy pocas sustancias activas que actúan sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.

55 [0008] Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado se ve afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy frecuente entre los animales de granja es una garrapata del género *Boophilus*, especialmente las de las especies *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que viven en el pasto, donde los animales de granja pastan. Otros parásitos importantes del ganado vacuno y ovino son los siguientes, en orden decreciente de importancia:

- miasis, tal como *Dermatobia hominis* (conocida como Berna en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (mosca verde);
- 60 miasis de oveja, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como "blowfly strike" en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son moscas cuyas larvas constituyen el parásito de los animales;
- moscas de dos alas, es decir, aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tal como *Haematobia irritans* (mosca del cuerno);
- piojos, tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y
- 65 - ácaros, tales como de *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

[0009] La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser perjudiciales para animales y seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo larvas de dípteros migratorios.

[0010] Los animales y los seres humanos también sufren de infecciones endoparasíticas incluyendo, por ejemplo, la helmintiasis que con mayor frecuencia es causada por un grupo de gusanos parásitos descritos como nematodos o gusanos redondos. Estos parásitos causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como afectan a los animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que se producen en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Toxocara, Toxascaris, Trichuris, Enterobius y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos, tales como gusanos filariales y las etapas extraintestinales de Strongyloides, Toxocara y Trichinella.

[0011] Existen muchos insecticidas en la técnica para el tratamiento de parásitos. Estos insecticidas varían en su eficacia a un parásito en particular, así como su coste. Sin embargo, los resultados de estos insecticidas no siempre son satisfactorios debido a, por ejemplo, el desarrollo de resistencia por el parásito al agente terapéutico, como es el caso, por ejemplo, con carbamatos, compuestos organofosforados y piretroides. Además, no existe en la actualidad ningún procedimiento verdaderamente eficaz para controlar tanto las garrapatas como los helmintos y menos aún una manera eficaz de controlar el conjunto de parásitos indicados anteriormente. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica para el tratamiento más eficaz con una formulación antiparasitaria y la protección de los animales, por ejemplo mamíferos, peces y aves frente a una amplia gama de parásitos. Además, hay una necesidad en la técnica para una formulación antiparasitaria que sea fácil de usar en cualquier tipo de animal doméstico, con independencia de su tamaño y la naturaleza de su recubrimiento y que no necesite ser rociada sobre todo el cuerpo del mamífero, pez o ave.

[0012] En las patentes EP-A-295217 y EP-A-352944 se describe una nueva familia de insecticidas basados en 1-N-fenilpirazoles. Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos y uno de estos compuestos, 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub> fenil]-3-CN-4- [SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub> pirazol, o fipronil, es particularmente eficaz, no sólo contra los parásitos de los cultivos sino también contra ectoparásitos de mamíferos y aves. El fipronil es particularmente, pero no exclusivamente, eficaz contra las pulgas y garrapatas.

[0013] Los compuestos endectocidas, que presentan un grado de actividad contra una amplia gama de endoparásitos, son conocidos en la técnica. Estos compuestos poseen un anillo de lactona macrocíclico y son conocidos en la técnica por ser particularmente eficaces contra ectoparásitos, incluyendo piojos, moscas azules, moscas, mosquitos, ácaros, larvas de dípteros migratorios, y garrapatas, así como contra los endoparásitos, tales como nematodos y gusanos redondos. Los compuestos de este grupo incluyen avermectinas, milbemicinas y derivados de estos compuestos, por ejemplo, ivermectina o emamectina. Dichas sustancias se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos 3.950.360; 4.199.569; 4.879.749; y 5.268.710.

[0014] Aunque en la técnica se conoce que a veces es posible combinar varios parasiticidas con el fin de ampliar el espectro antiparasitario, no es posible predecir, a priori, qué combinaciones funcionarán para un animal particular o estado de la enfermedad. Por esta razón, los resultados de varias combinaciones no siempre tienen éxito y existe una necesidad en la técnica para formulaciones más eficaces que se puedan administrar fácilmente al animal. La eficacia de las formulaciones que comprenden derivados de 1-N-fenilpirazol y agentes antihelmíntico o parasitarios de lactona macrolído o agentes, tales como avermectinas, ivermectinas y milbemicina, contra un endoparásito o un ectoparásito en un huésped específico es especialmente difícil de predecir debido a las numerosas y complejas interacciones huésped-parásito.

[0015] La solicitud de patente AU-A-16 427/95 menciona muy ampliamente la combinación de un derivado de 1-N-pirazol sustituido con una avermectina, ivermectina o moxidectina en una descripción que implica un número muy grande de insecticidas o parasiticidas de varios tipos, incluyendo fipronil. Sin embargo, esta solicitud de patente no proporciona una orientación específica al experto en la materia sobre cómo formular un derivado de 1-N-pirazol con un compuesto de tipo avermectina o milbemicina, por no hablar de cómo formular una composición "spot-on" (de aplicación localizada) que comprende estos compuestos. Además, la solicitud no indica qué parásitos específicos son susceptibles a qué combinación específica.

[0016] Varios procedimientos de formulación de formulaciones antiparasitarias son conocidos en la técnica. Éstas incluyen formulaciones orales, cebos, suplementos dietéticos, polvos, champús, pastas, solución concentrada, suspensión, microemulsión, emulsión, etc. También se conocen en la técnica formulaciones para aplicaciones tópicas localizadas de formulaciones antiparasitarias.

[0017] Las soluciones listas para su uso que comprenden 1-N-fenilpirazoles, tales como fipronil, son conocidas en la técnica y se describen en la patente de Estados Unidos 6.395.765.

[0018] Las soluciones "pour-on" (para verter) que comprenden 1-N-fenilpirazoles, tales como fipronil, son conocidas en la técnica y se describen en la patente de Estados Unidos 6.010.710.

**[0019]** Las formulaciones "spot-on" son técnicas bien conocidas para la administración por vía tópica de un agente antiparasitario a un área limitada del huésped. Las formulaciones "spot-on" que comprenden un 1-N-fenilpirazol y una lactona macrocíclica se describen en la patente de Estados Unidos 6.426.333.

5 **[0020]** Las formulaciones de pasta también son un medio eficaz para administrar un agente antiparasitario a un área en el huésped. Las formulaciones de pasta se describen en la patente de Estados Unidos 6.787.342.

10 **[0021]** Aunque las composiciones que contienen 1-N-fenilpirazol y una lactona macrocíclica se conocen generalmente en la técnica, los derivados de ivermectina descritos para su uso en la presente invención son compuestos nuevos. Además, sería beneficioso si las composiciones para combatir parásitos pudieran tener efectos de acción rápida y de larga duración con el fin de reducir el número de aplicaciones necesarias para combatir los parásitos. Además, es bien conocido que los parásitos tienen tendencia a desarrollar resistencia contra agentes terapéuticos conocidos y sería beneficioso desarrollar nuevas composiciones para combatir parásitos.

15 **[0022]** Para los fines de esta solicitud, a menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen las definiciones citadas a continuación:

(1) Alquilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas; las referencias a grupos alquilo individuales son específicas para la cadena lineal (por ejemplo, butilo = n-butilo). En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1 a 20, en otra realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-8  
20 átomos de carbono y en otra realización adicional de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-4 átomos de carbono. Otros intervalos de número de átomos de carbono también se contemplan en función de la ubicación del grupo alquilo en la molécula;

(2) Alquenilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es de 1-3, en otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno. En una realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es  
25 2-20, en otra realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-4. Otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y número de carbonos se contemplan también en función de la ubicación del grupo alquenilo en la molécula;

(3) Alquínilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquínilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquínilo, el número de triples enlaces es uno. En una realización de alquínilo, el número de átomos de carbono es 2-  
30 20, en otra realización de alquínilo, el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización de alquínilo, el número de átomos de carbono es 2-4. Otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y número de carbonos se contemplan también en función de la ubicación del grupo alquénilo en la molécula;

(4) Arilo se refiere a una estructura de anillo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. En una realización de arilo, el grupo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo; en otra realización de arilo, el grupo es fenilo.

(5) Alcoxi se refiere a -O-alquilo, en el que el alquilo es como se define en (1); alquilalcoxi se refiere a -alquil-O-alquilo, en el que el alquilo es tal como se define en (1);

(6) Alcanoilo o acilo se refiere a formilo (-C(=O)H) y -C(=O)-alquilo, en el que alquilo es como se define en (1);

(7) Alcanoiloxi se refiere a -OC(=O)-alquilo, en el que alcanoilo es como se define en (6);

(8) Alcanoilamino se refiere a -NH<sub>2</sub>-C(=O)-alquilo, en el que alcanoilo es como se define en (6) y el grupo amino (NH<sub>2</sub>) puede estar sustituido por alquilo tal como se define en (1);

(9) Aminocarbonilo se refiere a -NH<sub>2</sub>-C(=O), en el que el grupo amino (NH<sub>2</sub>) puede estar sustituido por alquilo tal como se define en (1);

(10) Alcoxycarbonilo se refiere a -C(=O)-O-alquilo, en el que alcoxi es tal como se define en (5);

(11) Alquenoilo se refiere a -C(=O)-alquenilo, en el que alquenilo es tal como se define en (2);

(12) Alquinoilo se refiere a -C(=O)-alquínilo, en el que alquínilo es tal como se define en (3);

(13) Aroílo se refiere a -C(=O)-arilo, en el que arilo es tal como se define anteriormente;

(14) Ciclo como prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquínilo) se refiere a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, el alcance del cual pretende estar separado y distinto de la definición de arilo anteriormente. En una realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es de 4-7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es 3-4. Otros intervalos de número de carbonos también se contemplan dependiendo de la ubicación del grupo ciclo en la molécula;

(15) Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución a una sustitución perhalo (por ejemplo, como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH<sub>2</sub>Cl), diclorometilo (-CHCl<sub>2</sub>), triclorometilo (-CCl<sub>3</sub>));

(16) Heterociclo, heterocíclico o heterociclo se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, incluyendo grupos aromáticos (es decir, "heteroarilo"), por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

**[0023]** Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, sulfona tiamorfolinilo, 1,3- dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

**[0024]** Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4- oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

**[0025]** Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

**[0026]** A menos que se especifique lo contrario o sea evidente por el contexto, "agente activo" o "principio activo" o "agente terapéutico" tal como se utiliza en esta memoria, significa un compuesto alcoxiéter macrólido C-13 o el compuesto fenilpirazol de la presente invención. Cabe indicar que esta descripción y en las reivindicaciones y/o párrafos, los compuestos alcoxiéter macrólido C-13 de la presente invención y el término "compuesto de fenilpirazol" tal como se utilizan para describir la presente invención pretenden incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluye formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta un 15% en peso de estructura cristalina) de los mismos.

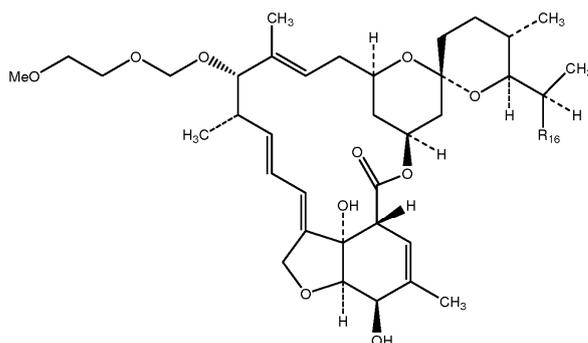
**[0027]** Cabe señalar que en esta descripción y en las reivindicaciones, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tendrán el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no citados explícitamente, pero excluyen los elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

**[0028]** Cabe señalar, además, que la invención no tiene la intención de abarcar dentro del alcance de la invención ningún producto descrito previamente, el proceso de fabricación del producto o el procedimiento de utilización del producto, que cumpla los requisitos de la descripción escrita y capacidad de reproducción de la USPTO (35 USC 112, párrafo primero) o la OEP (artículo 83 de la CPE), de tal manera que el solicitante o solicitantes se reservan el derecho y por el presente manifiestan la renuncia de cualquier producto, procedimiento de fabricación del producto o procedimiento de utilización del producto descritos previamente.

### **DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION**

**[0029]** La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento o la profilaxis de parásitos de mamíferos y aves, y, en particular, gatos, perros, caballos, pollos, ovejas y ganado vacuno con el fin de liberar estos huéspedes de todos los parásitos hallados habitualmente en mamíferos y aves. La presente invención también proporciona la destrucción efectiva y duradera de ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, por ejemplo ácaros que pican, mosquitos, moscas y piojos, y de endoparásitos, nematodos, tales como filarias, anquilostomas, tricocéfalos y gusanos redondos del tracto digestivo de animales y humanos

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición "spot-on" para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en aves o mamíferos que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que:

R<sub>16</sub> representa -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

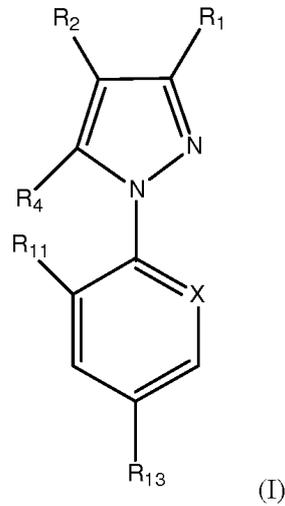
una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I):

5

10

15

20



en la que:

25

R<sub>1</sub> es CN;

R<sub>2</sub> es S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> representa NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno;

30

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan Cl;

R<sub>13</sub> representa CF<sub>3</sub>;

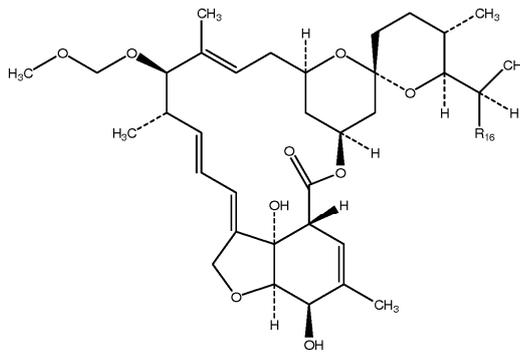
n es 1; y

X representa C-R<sub>12</sub>; y un vehículo portador líquido.

35

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición "spot-on" para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en aves o mamíferos que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (IV)

40



45

50

(IV)

55

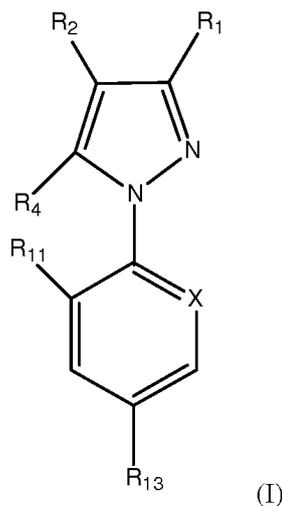
en la que:

R<sub>16</sub> representa -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I):

60

65

5  
10  
15  
20

en la que:  
 25 R<sub>1</sub> es CN;  
 R<sub>2</sub> es S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> es CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>4</sub> representa NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ;  
 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno;  
 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan Cl;  
 30 R<sub>13</sub> representa CF<sub>3</sub>;  
 n es 1; y  
 X representa C-R<sub>12</sub>; y un vehículo portador líquido.

35 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una composición como se ha descrito anteriormente para utilizar en el tratamiento o profilaxis de una infestación de parásitos en un ave o mamífero.

40 **[0030]** La muy alta eficacia de la composición/formulaciones según la presente invención proporciona no sólo una alta eficacia instantánea, sino también una eficacia de muy larga duración después del tratamiento del mamífero o ave. Las composiciones/formulaciones también proporcionan una alternativa a otras formulaciones antiparasitarias comerciales, tales como FRONTLINE® (fipronil) y K-9 ADVANTIX® (imidacloprid/permetrina) si un parásito desarrolla resistencia a estas formulaciones.

45 **[0031]** Para los fines de la presente invención, el término "farmacéutico"/"farmacéuticamente" pretende abarcar el tratamiento de animales, seres humanos y aves.

50 **[0032]** Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y están comprendidas por la siguiente descripción detallada. Tal como será evidente, las características preferidas y las características de un aspecto de la presente invención son aplicables a muchos otros aspectos de la presente invención.

55 **[0033]** En esta descripción, "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos y puede significar "incluye", "que incluye", y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" asimismo tienen el significado atribuido en la ley de patentes de Estados Unidos y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se cita, siempre que no se cambien las características básicas o novedosas de lo que se cita por la presencia de más de lo que se cita, pero se excluyen las realizaciones de la técnica anterior.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

60 **[0034]** Varias características y realizaciones preferidas de la presente invención se describirán a continuación en más detalle a modo de ejemplo no limitativo y con referencia a las figuras que se acompañan, en las que:

La **Figura 1** compara la eficacia contra garrapatas en los perros después de la administración de una composición que contiene fipronil frente a una composición que contiene fipronil y un derivado de ivermectina.

La **Figura 2** compara el número de perros libres de pulgas después de la administración de una composición que contiene fipronil frente a una composición que contiene fipronil y un derivado de ivermectina.

65 La **Figura 3** compara la eficacia contra las pulgas en perros después de la administración de una composición que contiene fipronil frente a una composición que contiene fipronil y un derivado de ivermectina.

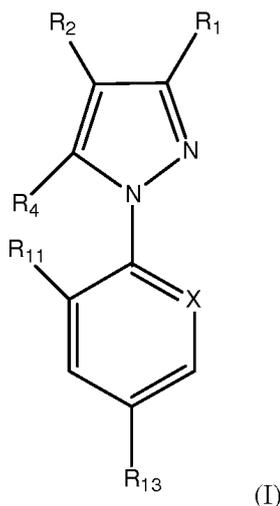
La **Figura 4** compara el número de perros libres de pulgas después de la administración de una composición que contiene fipronil frente a una composición que contiene fipronil y un derivado de ivermectina.

La **Figura 5** compara la eficacia contra las pulgas en gatos después de la administración de una composición que contiene fipronil frente a una composición que contiene fipronil y un derivado de ivermectina.

5 La **Figura 6** compara el número de gatos libres de pulgas después de la administración de una composición que contiene fipronil frente a una composición que contiene fipronil y un derivado de ivermectina.

**[0035]** Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona una composición "spot-on" para el tratamiento y la profilaxis de la infestación de parásitos en aves o mamíferos, que comprende:

10 (A) una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I)



en la que:

35  $R_1$  es CN;

$R_2$  es  $S(O)_nR_3$ ;

$R_3$  es  $CF_3$ ;

$R_4$  representa  $NR_5R_6$ ;

$R_5$  y  $R_6$  representan independientemente hidrógeno;

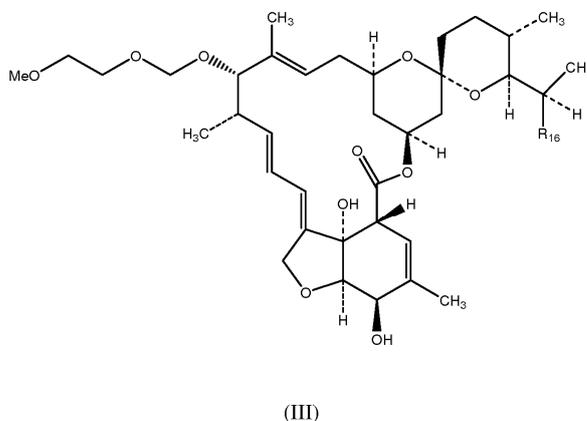
40  $R_{11}$  y  $R_{12}$  representan Cl;

$R_{13}$  representa  $CF_3$ ;

$n$  es 1; y

X representa C- $R_{12}$  (este compuesto también se conoce como fipronil); y

45 (B) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un derivado de la ivermectina de la fórmula (III):



en la que:

65  $R_{16}$  representa  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ ; y

(C) un vehículo portador líquido.

**[0036]** Otra realización de la presente invención proporciona una composición para el tratamiento y profilaxis de la infestación de parásitos en aves o mamíferos que comprende:

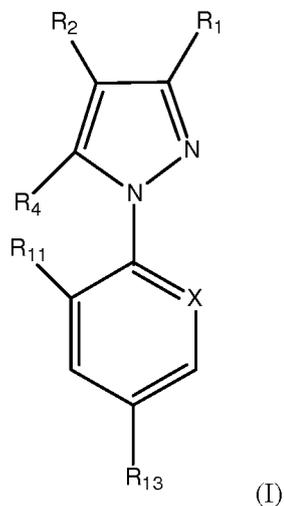
5 (A) una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I)

10

15

20

25



en la que:

R<sub>1</sub> es CN;

R<sub>2</sub> es S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>;

30 R<sub>3</sub> es CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> representa NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan Cl;

R<sub>13</sub> representa CF<sub>3</sub>;

35 n es 1; y

X representa C-R<sub>12</sub>

(este compuesto también se conoce como fipronil); y

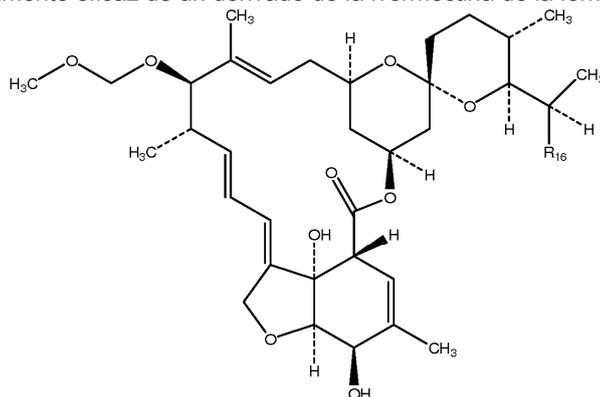
40

(B) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un derivado de la ivermectina de la fórmula (IV):

45

50

55



(IV)

en la que:

60 R<sub>16</sub> representa -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

(C) un vehículo portador líquido.

65 Las composiciones destinadas al uso farmacéutico se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Remington – The Science and Practice of Pharmacy (21 Edición) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11<sup>a</sup> edición)

(2005) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8ª Edición), editado por Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

5 **[0037]** Los disolventes orgánicos para el portador farmacéuticamente aceptable, a menos que se especifique lo contrario, incluye los disolventes orgánicos habitualmente aceptables conocidos en la técnica de la formulación. Estos disolventes se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16a edición (1986). Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o dietilenglicol monoetil éter (Transcutol). Estos disolventes pueden complementarse con diversos excipientes de acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, tales como triglicérido caprílico/cáprico C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> (Estasan o Miglyol 812), ácido oleico o propilenglicol.

10 **[0038]** El portador farmacéutico también puede comprender una microemulsión. Las microemulsiones también son muy adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.

15 **[0039]** Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie (Co-SA) que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

20 **[0040]** La fase oleosa puede, en particular, estar formada de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o, alternativamente, de mezclas de tales compuestos. La fase oleosa preferiblemente comprende triglicéridos y, más preferiblemente, triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>. La fase oleosa representará, en particular, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; más particularmente, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; preferiblemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.

25 **[0041]** La fase acuosa incluye, por ejemplo, derivados de agua o glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. El propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter y dipropilenglicol monoetil éter son especialmente preferidos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

30 Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> poliglicosilados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

35 **[0042]** Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, agente tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro de la capacidad del técnico usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. La proporción de cotensioactivo con respecto a tensioactivo será preferiblemente de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. Será preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de agente tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión.

40 **[0043]** En una realización de la presente invención, la composición puede estar en forma de una solución lista para su uso tal como se describe en la patente de Estados Unidos 6.395.765. Además del compuesto de fórmula (I) y fórmula (II), la solución lista para su uso puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

45 **[0044]** En otra realización de la solución lista para su uso, el inhibidor de la cristalización está presente, en particular, en una proporción del 1 al 20% (p/v), preferiblemente del 5 al 15%, satisfaciendo este inhibidor la prueba según la cual: se colocan 0,3 ml de una solución A que comprende 10% (p/v) del compuesto de fórmula (I) en el disolvente orgánico definido a continuación y 10% de este inhibidor en un portaobjetos de vidrio a 20°C durante 24 horas, después de lo cual se observan a simple vista pocos o ningún cristal, en particular menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales, en el portaobjetos de vidrio; el disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de entre 10 y 35, preferiblemente de entre 20 y 30, el contenido de este disolvente orgánico en la composición global que representa preferiblemente el complemento hasta el 100% de la composición; y el codisolvente orgánico que tiene un punto de ebullición por debajo de 100°C, preferiblemente por debajo de 80°C, y que tiene una constante dieléctrica de entre 10 y 40, preferiblemente de entre 20 y 30; este codisolvente puede estar ventajosamente presente en la composición en una proporción peso/peso (p/p) de codisolvente orgánico/disolvente orgánico de entre 1/15 y 1/2 (p/p). El disolvente es volátil a fin de actuar en particular como promotor de secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

50 **[0045]** El inhibidor de la cristalización puede estar, en particular presente en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15%. El inhibidor corresponde preferiblemente a la prueba en la que se depositan 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) del compuesto de fórmula (I) en el portador líquido y 10% del inhibidor sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C y se

dejan reposar durante 24 horas. El portaobjetos se observa a continuación a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona pocos o ningún cristal y, en particular, menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales.

5 **[0046]** La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, estando este agente, en particular, presente en una proporción de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.

**[0047]** Los inhibidores de la cristalización que se pueden usar en la presente invención incluyen:

10 - polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;

15 - tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbenzenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular, aceite de coco;

20 - tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula  $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ , en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e  $Y^-$  es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

25 - sales de amina de fórmula  $N^+R'R''R'''$ , en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

30 - agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

35 - agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaina sustituidos con laurilo;

40 - o, preferiblemente, una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados anteriormente.

En una realización particularmente preferida, se utilizarán un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de películas de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se seleccionarán, en particular, entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

35 **[0048]** Los agentes formadores de películas particularmente preferidos del tipo polimérico incluyen:

- los diversos grados de polivinilpirrolidona,

- alcoholes de polivinilo, y

- copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

40 **[0049]** Los agentes activos de superficie especialmente preferidos incluyen los producidos a partir de tensioactivos no iónicos, preferiblemente ésteres de sorbitán polioxietilenados y, en particular, los diversos grados de polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

45 **[0050]** El agente formador de películas y el agente activo de superficie, en particular, pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otros puntos.

El par así constituido asegura, de una manera destacada, los objetivos de la ausencia de cristalización en el recubrimiento y del mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel del animal, es decir sin tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

50 **[0051]** Los agentes antioxidantes particularmente preferidos son los convencionales en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de los mismos.

55 **[0052]** Los adyuvantes de formulación mencionados anteriormente son bien conocidos por el técnico en la materia y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes definidos anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y, a continuación, se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

60 **[0053]** El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml, preferiblemente del orden de aproximadamente 0,5 ml, para los gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para los perros, en función del peso del animal.

65 **[0054]** Como disolvente orgánico que se puede utilizar en la presente invención se pueden mencionar en particular: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona,

acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, en particular N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

**[0055]** Como vehículo o diluyente, se pueden mencionar, en particular, de aceites vegetales, tales como aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales, tales como vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o, alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (en particular C8 a C12).

**[0056]** Preferiblemente, se añadirá un agente emoliente y/o de difusión y/o formador de películas, seleccionándose este agente, en particular, de:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietileno; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano, en particular aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo aquellos que contienen funciones silanol, o un aceite 45V2,

(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco,

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula  $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ , en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados e Y<sup>-</sup> es un anión de un ácido fuerte, tales como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensioactivos catiónicos que pueden utilizarse,

(d) sales de amina de fórmula  $N^+R'R''R'''$ , en las que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina está entre los tensioactivos catiónicos que pueden utilizarse,

(e) tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietileno, en particular polisorbato 80, éteres de alquilo polioxietileno; alcoholes grasos polioxipropilados, tales como éter de polioxipropileno-estiroil; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietileno de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietileno, ácidos grasos polioxietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaina sustituidos con laurilo,

o

(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

**[0057]** El disolvente se utilizará en proporción con la concentración del compuesto de I y su solubilidad en este disolvente. Por ejemplo, el fipronil tiene una solubilidad de 4,3% m/v en tributilcitrato de acetilo. Se buscará que tenga el volumen más bajo posible. El vehículo compone la diferencia hasta el 100%.

**[0058]** El emoliente puede utilizarse en una proporción de 0,1 a 10%, en particular, de 0,25 a 5%, en volumen.

**[0059]** El vehículo portador líquido para las formulaciones "spot-on" puede ser un vehículo portador líquido tal como se describe en la patente de Estados Unidos No. 6.426.333 que comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, en particular N-metil-pirrolidona, dietilenglicol monoétil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster dietílico o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol.

**[0060]** El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietileno; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

**[0061]** Las formulaciones "spot-on" se pueden preparar disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación "spot-on" se puede preparar mediante la encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped.

**[0062]** Los fenilpirazoles como clase son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo en la Patente de Estados Unidos N° 5.885.607; Patente de Estados Unidos N° 6.010.710; Patente de Estados Unidos N° 6.083.519; Patente de Estados Unidos N° 6.096.329; Patente de Estados Unidos N° 6.395.765 Patente de Estados Unidos N°

6.867.229 y (todos de Merial, Ltd.), así como en la Patente de Estados Unidos N° 5.576.429; Patente de Estados Unidos No. 5.122.530, y el documento EP 295 177.

5 **[0063]** Esta clase de insecticidas es conocida por poseer una excelente actividad contra insectos, tales como garrapatas y pulgas.

10 **[0064]** Las ivermectinas se reconocen como parte de una clase más amplia de compuestos conocidos como las lactonas macrocíclicas. Para cada una de las realizaciones anteriores de la invención, se puede añadir una lactona macrocíclica adicional a la composición. Ejemplos de dichas lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a avermectinas tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemicinas, tales como milbemectina, milbemicina D y moxidectina. También se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

15 **[0065]** Estos compuestos de lactonas macrocíclicas conocidos previamente pueden obtenerse fácilmente comercialmente o por técnicas de conocidas en el sector. Se hace referencia a la bibliografía técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina, puede hacerse referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina puede consultarse en particular "Veterinary Parasitology", vol. 49, n° 1, julio de 1993, 5-15. Para milbemicinas puede hacerse referencia, entre otros, a Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patente de Estados Unidos No. 4.134.973 y EP 0 677 054.

25 **[0066]** Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semisintéticos de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros complejo; las milbemicinas carecen del resto glucosídico de las avermectinas. Las avermectinas de producto natural se describen en la patente de Estados Unidos n° 4.310.519 de Albers-Schönberg y otros, y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se describen en Chabala et al., patente de Estados Unidos n° 4.199.569. También se hace mención a Kitano, patente de Estados Unidos No. 4.468.390, Beuvry et al., patente de Estados Unidos No. 5.824.653, solicitud de patente europea 0 007 812 A1, publicada el 2 de junio de 1980, la memoria de patente UK 1 390 336, publicada el 9 de abril de 1975, solicitud de patente europea 0 002 916 A2, y patente de Nueva Zelanda de Ancare No. 237 086, entre otras. Las milbemicinas naturales se describen en Aoki et al., patente de Estados Unidos No. 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12 ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). La latidectina se describe en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pág. 263-286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 5.077.308, la patente de Estados Unidos 4.859.657, patente de Estados Unidos 4.963.582, patente de Estados Unidos 4.855.317, patente de Estados Unidos 4.871.719, patente de Estados Unidos 4.874.749, patente de Estados Unidos 4.427.663, patente de Estados Unidos 4.310.519, patente de Estados Unidos 4.199.569, patente de Estados Unidos 5.055.596, patente de Estados Unidos 4.973.711, patente de Estados Unidos 4.978.677, patente de Estados Unidos 4.920.148 y EP 667.054.

45 **[0067]** Para cada una de las realizaciones anteriores, se puede añadir un agente de cestodal que incluye, pero no se limita, a praziquantel, pirantel, espirantel, niclosamida, mebendazol, albendazol, triclabendazol, oxamniquina, metrifonato y morantel. En una realización de la invención, se añade al menos una lactona macrocíclica adicional y/o agente contra cestodos a la composición y la lactona macrocíclica es eprinomectina y el agente contra cestodos es praziquantel.

50 **[0068]** Para cada una de las realizaciones anteriores, se puede añadir un insecticida de nitroguanidina o piridilmetilamina. Estos insecticidas incluyen, pero no se limitan a clotiandin, dinotefuran, imidacloprid, tiametoxam, acetamiprid, nitepyram y tiacloprid.

55 **[0069]** También se contemplan las sales de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable, de los 1-N-fenilpirazoles y lactonas de macrólidos proporcionados en el presente documento. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos, alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, farmacéutica o veterinariamente aceptables, que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido

butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico, y ácido lactobiónico.

5 **[0070]** El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales habituales de hidrocarbilo y amina heterocíclica, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfina y piperidina. La materia de la presente memoria es también un proceso para la eliminación de parásitos en mamíferos y aves, especialmente  
10 perros y gatos, que utiliza una composición, según la presente invención.

**[0071]** La aplicación de formulaciones "spot-on" de acuerdo con la presente invención puede obtener una eficacia de espectro amplio y de larga duración cuando la solución se aplica al mamífero o ave.

15 **[0072]** La administración de la formulación "spot-on" puede ser intermitente en el tiempo y puede administrarse de forma diaria, semanal, quincenal, mensual, bimensual, trimestral, o incluso durante períodos más largos de tiempo. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores, tales como el parásito o parásitos que está siendo tratado, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el medio donde se encuentra. Está dentro del nivel del técnico determinar un periodo de administración específico para una situación particular. Las composiciones según  
20 la invención son adecuadas para combatir un parásito de forma permanente en un medio en el que el animal es sometido a una fuerte presión parasitaria, donde la administración es a una frecuencia muy por debajo de una administración diaria en este caso. Por ejemplo, es preferible que el tratamiento según la invención se lleve a cabo mensualmente en perros y en gatos. La administración de formulaciones "spot-on" también proporciona un procedimiento para la limpieza del pelaje y la piel de animales mediante la eliminación de los parásitos que se  
25 encuentran presentes y de sus residuos y excrementos. Los animales tratados de este modo presentan un pelaje que es más agradable a la vista y más agradable al tacto.

**[0073]** Si bien no se desea estar ligado por la teoría, se cree que estas formulaciones "spot-on" de la invención funcionan mediante la disolución de la dosis en los aceites naturales de la piel, pelaje o plumas del huésped. A partir  
30 de ahí, el agente o agentes activos se distribuyen alrededor del cuerpo del huésped a través de las glándulas sebáceas de la piel. El agente terapéutico también se mantiene en las glándulas sebáceas. De este modo, las glándulas proporcionan un depósito natural para el agente terapéutico que permite que el agente sea drenado de vuelta a los folículos para volverse a aplicar a la piel y el cabello. Esto, a su vez, proporciona períodos de tiempo más largos entre aplicaciones, así como la eliminación de la necesidad de volver a administrar la dosis después de  
35 que el huésped se moje debido a la lluvia, baños, etc. Además, la formulación de la invención tiene la ventaja adicional en animales de auto-aseo de no depositarse directamente en la piel o el pelaje, cuando los animales podrían ingerir por vía oral el agente terapéutico, enfermando así o posiblemente interactuando con otro agente terapéutico que se administra por vía oral.

40 **[0074]** Otra realización preferida proporciona una composición "spot-on" para combatir las pulgas en mamíferos pequeños, en particular perros y gatos, caracterizado porque contiene al menos un compuesto (A) de fórmula (I) como se define anteriormente y al menos un compuesto endectocida (B) de fórmula (III) o (IV), en cantidades y proporciones que tienen una eficacia parasitaria para las pulgas y gusanos, en un vehículo aceptable para el animal.

45 **[0075]** Los compuestos (A) y (B) pueden administrarse continuamente, particularmente para profilaxis, mediante procedimientos conocidos. Generalmente, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber casos en los que se indican intervalos de dosificación más elevados o más bajos y éstos están dentro del alcance de esta invención. Está dentro de la experiencia rutinaria del médico  
50 para determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos.

**[0076]** Preferiblemente, se administra al animal una única formulación que contiene los compuestos (A) y (B) en un portador sustancialmente líquido y en una forma que hace posible una única aplicación o una aplicación repetida de un pequeño número de veces, sobre una región muy localizada del animal, preferiblemente entre los dos hombros.  
55 Sorprendentemente, se ha descubierto que una formulación de este tipo es muy eficaz tanto contra los ectoparásitos diana como contra endoparásitos diana.

**[0077]** El tratamiento se lleva a cabo preferiblemente para administrar al huésped, en una única ocasión, una dosis que contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de derivado (A) y que contiene entre  
60 aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2000 µg/kg, más preferiblemente 1.000 µg/kg de compuesto de tipo (B), en particular en el caso de una administración tópica directa.

**[0078]** La cantidad de compuesto (A) para aves y animales que son de tamaño pequeño es preferiblemente mayor que aproximadamente 0,01 mg y de manera particularmente preferida entre aproximadamente 1 y aproximadamente  
65 50 mg/kg de peso del animal.

[0079] La cantidad eficaz en una dosis es, para el compuesto (A), preferiblemente entre aproximadamente 0,001, preferiblemente aproximadamente de 0,1, y aproximadamente 100 mg y de manera particularmente preferida de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso del animal, estando provistas las cantidades más altas para la liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal.

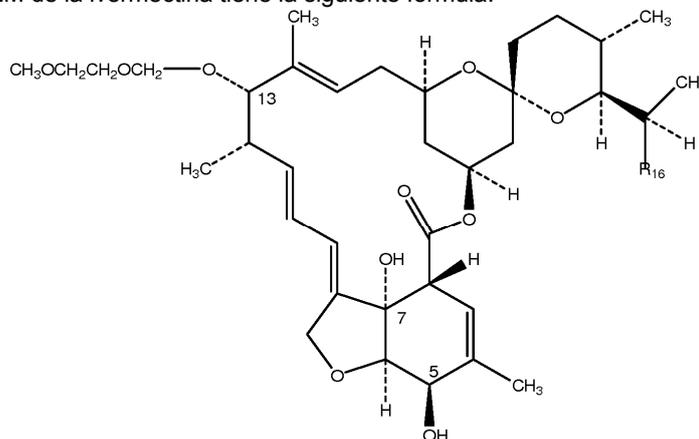
[0080] La cantidad eficaz de compuestos (B) en una dosis es preferiblemente de entre aproximadamente 0,1 µg, preferiblemente aproximadamente 1 µg, y aproximadamente 10 mg y de manera particularmente preferida de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 µg/kg de peso de animal. Especialmente preferida es una dosis entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal, siendo lo más especialmente preferido de aproximadamente 0,5 a 6 mg/kg. Las proporciones, en peso, del compuesto (A) y del compuesto (B) son preferiblemente entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1.

[0081] Otras ventajas y características de la invención serán evidentes tras la lectura de la siguiente descripción, proporcionada a modo de ejemplos no limitativos.

## EJEMPLOS

### EJEMPLO 1: Procedimiento sintético para la fabricación de un derivado de MEM de ivermectina

[0082] El derivado de MEM de la ivermectina tiene la siguiente fórmula:



en la que  $R_{16} = -CH_2-CH_3$  para la forma B1a y  $R_{16} = -CH_3$  para la forma B1b.

[0083] Con el fin de sintetizar el derivado de MEM de ivermectina, el resto disacárido en la posición C-13 de la ivermectina se escinde por solvolisis de ácido usando una solución de ácido al 1% para efectuar la escisión de la aglicona de ivermectina. Los grupos -OH en C-5, C-7 y C-13 se protegen a continuación con cloruro de t-butildimetilsililo (TBDMS) y a continuación se protegen posteriormente con cloruro de trimetilsililo (TMS) para obtener la aglicona de 7,13-bis-O-TMS-5-O-TBDMS ivermectina.

[0084] La aglicona de 7,13-bis-O-TMS-5-O-TBDMS ivermectina se desprotege selectivamente usando ácido dicloroacético para obtener la aglicona de 7-O-TMS-5-O-TBDMS ivermectina. Esta aglicona se alquila a continuación con cloruro de 2-metoxietoximetilo (cloruro de MEM) y posteriormente se purifica por cristalización para obtener la aglicona de 13-MEM-7-O-TMS-5-O-TBDMS ivermectina.

[0085] La aglicona de 13-MEM-7-O-TMS-5-O-TBDMS ivermectina se desprotege para eliminar los grupos sililo restantes y se purifica por cristalización a partir de isopropanol para producir un solvato de isopropanol del derivado de MEM de la ivermectina. El derivado de MEM resultante de la ivermectina se obtiene con un rendimiento global de aproximadamente el 65%.

[0086] Los procedimientos sintéticos para preparar los derivados de MEM de ivermectina son conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, véase Cvetovich et al, J. Org. Chem. 62: 3989-3993 (1997), el contenido de la cual se incorpora aquí en su totalidad.

### **EJEMPLO 2: Eficacia de los derivados de MEM de ivermectina contra las pulgas**

[0087] Se probaron dos derivados de ivermectina (Fórmula (III) y Fórmula (IV)) para determinar su eficacia contra pulgas en perros machos. Se utilizaron veinte perros hembra y 16 perros machos de varias razas y un peso de 9,3 a 21,6 kg para mostrar la eficacia de los compuestos de fórmula (III) y Fórmula (IV) contra las pulgas. Los perros se

asignaron al tratamiento mediante aleatorización restringida basada en el recuento de pulgas en el pretratamiento (día 0). Los tratamientos fueron el control con vehículo, compuesto de Fórmula (III) en una solución del 1,5% o el 2,5% aplicado tópicamente a 1 ml/kg para proporcionar una dosis de 15 o 25 mg/kg, el compuesto de Fórmula IV en una solución del 1% o el 1,5% aplicado tópicamente a 1 ml/kg para proporcionar una dosis de 10 o 15 mg/kg. Los perros se colocaron individualmente en jaulas o un recinto interior. Cada perro se infestó con 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) en los días -1, 13, 20 y 27. Los recuentos de pulgas se realizaron separando manualmente el pelo del perro y contando el número de pulgas vivas observadas (el denominado "recuento pulgar") en los Días 0, 1, 2, 3, 14, 15, 16, 21, 22, 23, 28, 29, 30 y 31. Después del recuento de pulgar del Día 31, el pelo de cada perro se peinó a fondo, y se registró el número de pulgas vivas recogidas por el peine ("recuento con peine").

[0088] El recuento de pulgas de los perros tratados con 15 mg/kg de cualquiera de los compuestos de Fórmula (III) o el compuesto de Fórmula (IV) fue significativamente ( $p < 0,05$ ) más bajo que el recuentos de control en todos los días de recuento después del tratamiento excepto el día 1. Nunca hubo diferencias significativas entre el compuesto de Fórmula (III) a 25 mg/kg y el compuesto de Fórmula (IV) a 15 mg/kg. El grupo tratado con 15 mg/kg de compuesto de fórmula (III) tuvo un recuento de pulgas significativamente ( $p < 0,05$ ) más elevado en los días 1, 22, 23 y 31 (los recuentos con peine) que el grupo tratado con 10 mg/kg de compuesto de Fórmula (IV) y tuvo un recuento de pulgas significativamente ( $p < 0,05$ ) más elevado en los días 30 y 31 (recuento pulgar) que el grupo tratado con 15 mg/kg del compuesto de fórmula (IV). El porcentaje de la reducción del control basado en los recuentos con peine del día 31 variaron del 46,9% para 15 mg/kg de compuesto de Fórmula (III) al 89,1% para 10 mg/kg de compuesto de Fórmula (IV).

### EJEMPLO 3: Eficacia de los derivados de MEM de ivermectina contra sarna sarcóptica

[0089] Se probaron dos derivados de ivermectina (Fórmula (III) y Fórmula (IV)) para determinar su eficacia contra la sarna sarcóptica en perros machos. Se utilizaron veintitrés perros mestizos y un Heeler (perro de ganado australiano), con un peso de 2,9 a 20,0 kg, con edades estimadas entre 3 meses de edad y 7 años, e infestados de forma natural con *Sarcoptes scabiei* variedad *canis*, para comparar la eficacia de los compuestos de fórmula (III) y fórmula (IV) aplicados tópicamente de acuerdo con el sistema de aplicación de puntos múltiples. Había 12 perros machos y 12 perros hembras.

[0090] Los perros se guardaron individualmente en la perrera. Se formaron réplicas de cuatro perros basándose en la disponibilidad y recuento de ácaros de los animales; dentro de las réplicas, los perros se asignaron al azar a un grupo tratado con vehículo (L-930870) o grupos que recibieron el compuesto de Fórmula (III) a 15 mg/kg de peso corporal o compuesto de fórmula IV a 10 mg/kg o 15 mg/kg en un volumen de dosis de 1 ml/kg. El investigador fue ciego al código de tratamiento. Todos los tratamientos se aplicaron por vía tópica en el Día 0. Los números de ácaros fueron evaluados en los días -1 o 0, 7, 14, 28, 42 y 56.

[0091] Los ácaros fueron recuperados durante toda la prueba de 4 de 6 animales en el grupo tratado con el vehículo. En el día 28 y después del mismo, no se encontraron ácaros en ninguno de los seis perros tratados con el compuesto de Fórmula (III) a 15 mg/kg. Los perros tratados con el compuesto de fórmula (III) o con un compuesto de fórmula (IV) tuvieron significativamente ( $p < 0,05$ ) menor número de ácaros vivos que los perros de control en cada período de observación después del tratamiento.

### EJEMPLO 4: Eficacia de los derivados de MEM de ivermectina contra anquilostomas y gusanos redondos

[0092] Se realizó un estudio para comparar la actividad de 15 mg de compuesto de fórmula (III)/kg de peso corporal y 10 y 15 mg de compuesto de Fórmula (IV)/kg de peso corporal para uso tópico contra infecciones por anquilostomas y ascáridos en perros. Las infecciones fueron inducidas en 13 cachorros beagle machos y 11 hembras mediante la administración de 800 huevos larvados de *Toxocara canis* y 150 larvas de *Ancylostoma caninum* por vía oral el día -47. Los cachorros tenían de 15 a 16 semanas de edad y pesaban de 4,1 a 5,8 kg. Después de que las infecciones con ambos parásitos eran evidentes, se asignaron los cachorros a seis réplicas de cuatro cachorros cada una basada en el recuento de huevos por gramo fecal de anquilostomas. Dentro de una réplica, los cachorros se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento codificados (1-4). Los tratamientos fueron los siguientes:

- 1) control con vehículo, 1 ml / kg de peso corporal;
  - 2) Compuesto de Fórmula (III), solución al 1,5%, 1 ml/kg, 15 mg/kg de peso corporal;
  - 3) Compuesto de Fórmula (TV), solución al 1,0%, 1 ml/kg, 10 mg/kg de peso corporal; y
  - 4) Compuesto de Fórmula (IV), solución al 1,5%, 1 ml/kg, 15 mg/kg de peso corporal.
- El investigador no era consciente de qué formulaciones fueron asignados a los códigos.

[0093] En el Día 0, los compuestos de ensayo se administraron por vía tópica una vez con aproximadamente un quinto del volumen total de solución de fármaco aplicado a la piel en cada uno de cinco puntos discretos colocados equidistantemente a lo largo de la espalda del perro entre el centro del cuello y la base de la cola. El grado de rigidez del pelo se calificó a las 24 y 48 horas después del tratamiento. Se tomaron muestras de sangre para la recuperación de plasma de cada perro en el día -5, 6, 12, y 24 horas; y 2, 3, 7 y 14 días después del tratamiento. Se

tomaron muestras de pelo, frotis de la piel y la piel de tres sitios en cada perro en el momento de la necropsia (día 14).

[0094] Los seis cachorros de control con vehículo tenían *A. caninum* adulto (media geométrica = 81,1 gusanos). El compuesto de Fórmula (III) a 15 mg/kg eliminó en tres de seis cachorros los anquilostomas y redujo la carga de anquilostoma en un 97,5% con relación a las cargas de anquilostomas de los controles ( $p < 0,05$ ). Cada régimen de dosificación (10 y 15 mg/kg) del compuesto de fórmula (IV) eliminó en cinco de seis cachorros los anquilostomas y redujo la carga de anquilostoma en un 99,4 y 99,8%, respectivamente, en relación con las cargas de anquilostomas de los controles ( $p < 0,05$ ).

[0095] Cinco de los seis controles tenían *T. canis* adulto en la necropsia (media geométrica = 4.4 gusanos). No se recuperaron ascáridos de ninguno de los cachorros tratados. La eficacia de cada una de las tres formulaciones aplicadas por vía tópica contra *T. canis* en relación al control fue del 100% ( $p < 0,05$ ).

**EJEMPLO 5: Prueba de la eficacia de la terapia combinada en perros contra garrapatas y pulgas**

[0096] Para probar la eficacia de las composiciones de la invención, se prepararon composiciones “spot-on” que comprendían solución al 10% de fipronil en combinación con una solución al 5% o 10% del derivado de MEM de ivermectina (compuesto de fórmula (III)) y se administraron a un grupo de 6 perros por estudio. La eficacia se midió sobre una base semanal para la infestación de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) y pulgas (*Ctenocephalides felis*) y se comparó con la prueba idéntica usando una composición que contenía fipronil al 10% solo.

**Tabla 1 – Datos de la eficacia contra garrapatas en perros**

Composición	Días después del tratamiento						
	2	9	16	23	30	37	44
Fipronil 10% (comparativo)	62,1	98,9	100	96,4	91,7	78,7	77,5
Fipronil 10% + derivado de MEM al 5%	80,5	99,4	100	100	92,8	91,7	89,8
Fipronil 10% + derivado de MEM al 10%	93,0	100	100	100	99,3	94,4	91,1

[0097] Como se puede observar en la tabla, la actividad contra las garrapatas de las composiciones “spot-on” de la invención muestra una mayor eficacia inicial contra las garrapatas (es decir, de acción más rápida) que el fipronil al 10% solo. Además, esta mejor actividad contra las garrapatas para composiciones “spot-on” de la invención también se observa durante al menos dos semanas más allá de la referencia de 30 días.

[0098] Aunque parece que hay sólo diferencias marginales en la eficacia entre los días 9 al 30 basándose únicamente en la observación de los datos de la Tabla 1, cabe indicar que el número de perros que están totalmente exentos de garrapatas varió mucho en estas pruebas. En la figura 2, se puede observar que las composiciones “spot-on” de la invención tuvieron un éxito muy mejorado en el mantenimiento de perros libre de garrapatas en relación a la composición que contenía fipronil al 10% solo del día 16 al día 44. Por tanto, las composiciones de la invención son mucho más susceptibles a un régimen de administración de una vez al mes que una composición que contiene fipronil al 10% solo.

[0099] De manera similar, aunque de forma menos pronunciada que para las garrapatas, las formulaciones “spot-on” de la invención mostraron más eficacia contra pulgas especialmente en el período de tiempo después de la referencia de 30 días (véase la figura 3), pero mostraron mucha mayor eficacia para el mantenimiento de perros completamente libres de pulgas en comparación con una composición con fipronil al 10% solo (véase la figura 4).

**EJEMPLO 6: Prueba de la eficacia en los gatos contra las pulgas**

[0100] Para probar la eficacia de las composiciones de la invención, se prepararon composiciones “spot-on” que comprendían una solución al 10% de fipronil en combinación con una solución al 5% o 10% del derivado de MEM de ivermectina (Fórmula (III)) y se administraron a un grupo de 6 gatos por estudio. La eficacia se midió sobre una base semanal para la infestación de pulgas (*Ctenocephalides felis*) y se comparó con la prueba idéntica usando una composición que contenía fipronil al 10% solo.

**Tabla 2 – Datos de la eficacia contra garrapatas en perros**

	Días después del tratamiento
--	------------------------------

## ES 2 595 499 T3

Composición	1	8	15	22	29	36
Fipronil 10% (comparativo)	100	99,3	99,1	98,9	93,9	80,9
Fipronil 10% + derivado de MEM al 5%	99,7	99,1	99	97,4	92	87,1
Fipronil 10% + derivado de MEM al 10%	100	100	99,7	99,4	97,9	92,9

De manera similar a los efectos observados en perros, la eficacia contra pulgas en gatos más allá de la referencia del día 30 para las composiciones "spot-on" de la invención mejora sobre la composición con fipronil al 10% solo. Aunque existen diferencias marginales en la eficacia antes de la referencia del día 30, las composiciones "spot-on" de la invención muestran una eficacia ampliamente mejorada en el mantenimiento de los gatos libres de garrapatas. Medidos durante 29 días y con cinco fechas de medición, el promedio del número total de gatos que estaban completamente libres de pulgas cuando se trataron con las composiciones "spot-on" de la invención fue 5,0 (25 gatos/5 fechas de medición), mientras que el promedio del número total de gatos que estaban completamente libres de pulgas cuando se trataron con fipronil al 10% solo fue de solo 3,0 (15 gatos/5 fechas de medición).

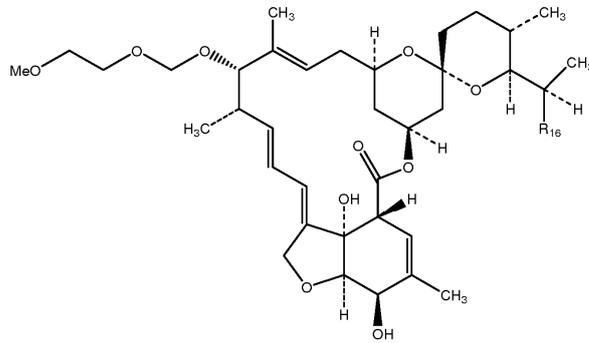
5

10

**[0101]** La descripción anterior de la invención pretende ser ilustrativa. Los expertos en la materia pueden realizar diversos cambios o modificaciones en las realizaciones descritas en este documento. Éstos se pueden realizar sin apartarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición "spot-on" para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en aves o mamíferos que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (III)

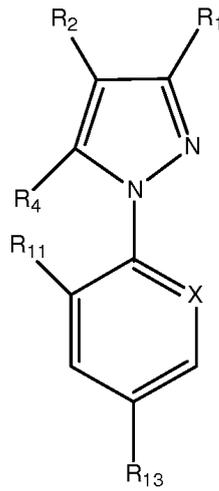


(III)

en la que:

R<sub>16</sub> representa -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que:

R<sub>1</sub> es CN;

R<sub>2</sub> es S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> representa NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno;

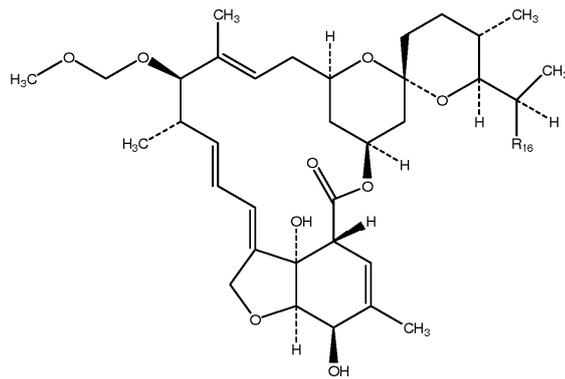
R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan Cl;

R<sub>13</sub> representa CF<sub>3</sub>;

n es 1; y

X representa C-R<sub>12</sub>; y un vehículo portador líquido.

2. Composición "spot-on" para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en aves o mamíferos que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (IV)

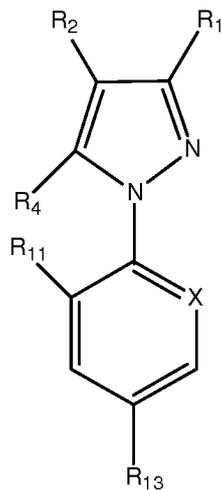


(IV)

en la que:

R<sub>16</sub> representa -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que:

R<sub>1</sub> es CN;

R<sub>2</sub> es S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> representa NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan Cl;

R<sub>13</sub> representa CF<sub>3</sub>;

n es 1; y

X representa C-R<sub>12</sub>; y un vehículo portador líquido.

3. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende además al menos un compuesto de lactona macrocíclica adicional.

4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende además un agente contra cestodos.

5. Composición, según la reivindicación 4, en la que el agente contra cestodos adicional es praziquantel.

6. Composición, según la reivindicación 5, que comprende además eprinomectina.

7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende además un insecticida de nitroguanidina o piridilmetilamina.

8. Composición, según la reivindicación 7, en la que el insecticida de nitroguanidina o piridilmetilamina es imidacloprid.
- 5 9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para utilizar en el tratamiento o profilaxis de una infestación de parásitos en un ave o mamífero.
10. Composición para utilizar, según la reivindicación 9, en la que el mamífero es un perro o gato.

# Eficacia contra las garrapatas - perros

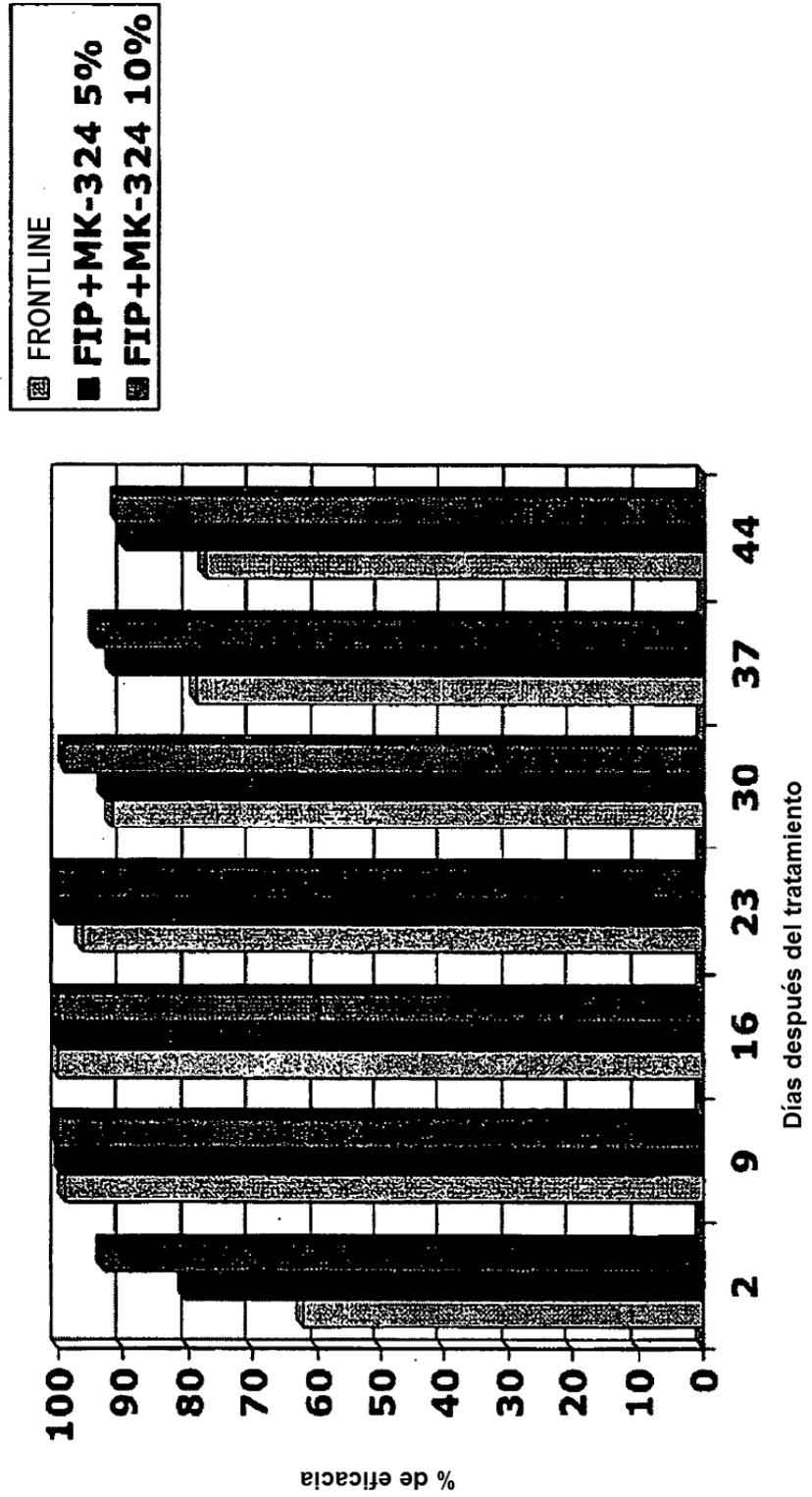


Figura 1

# Número de perros libres de garrapatas

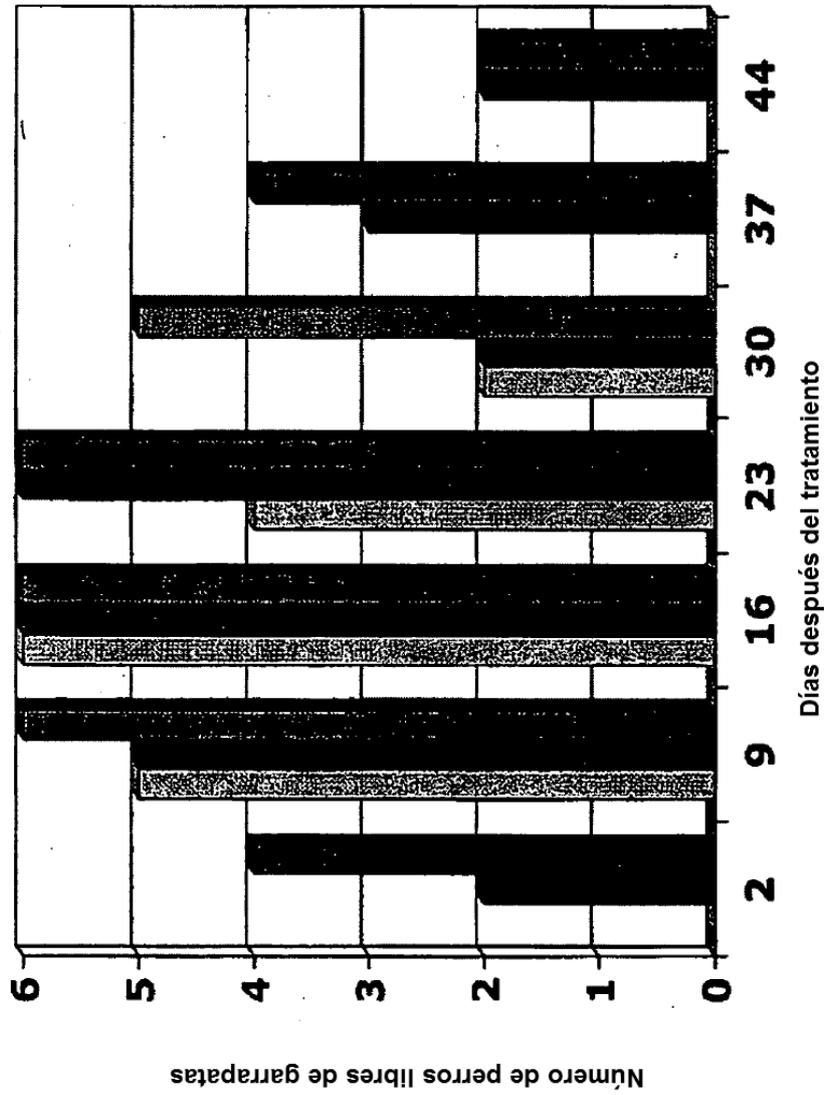
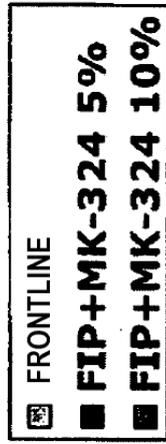
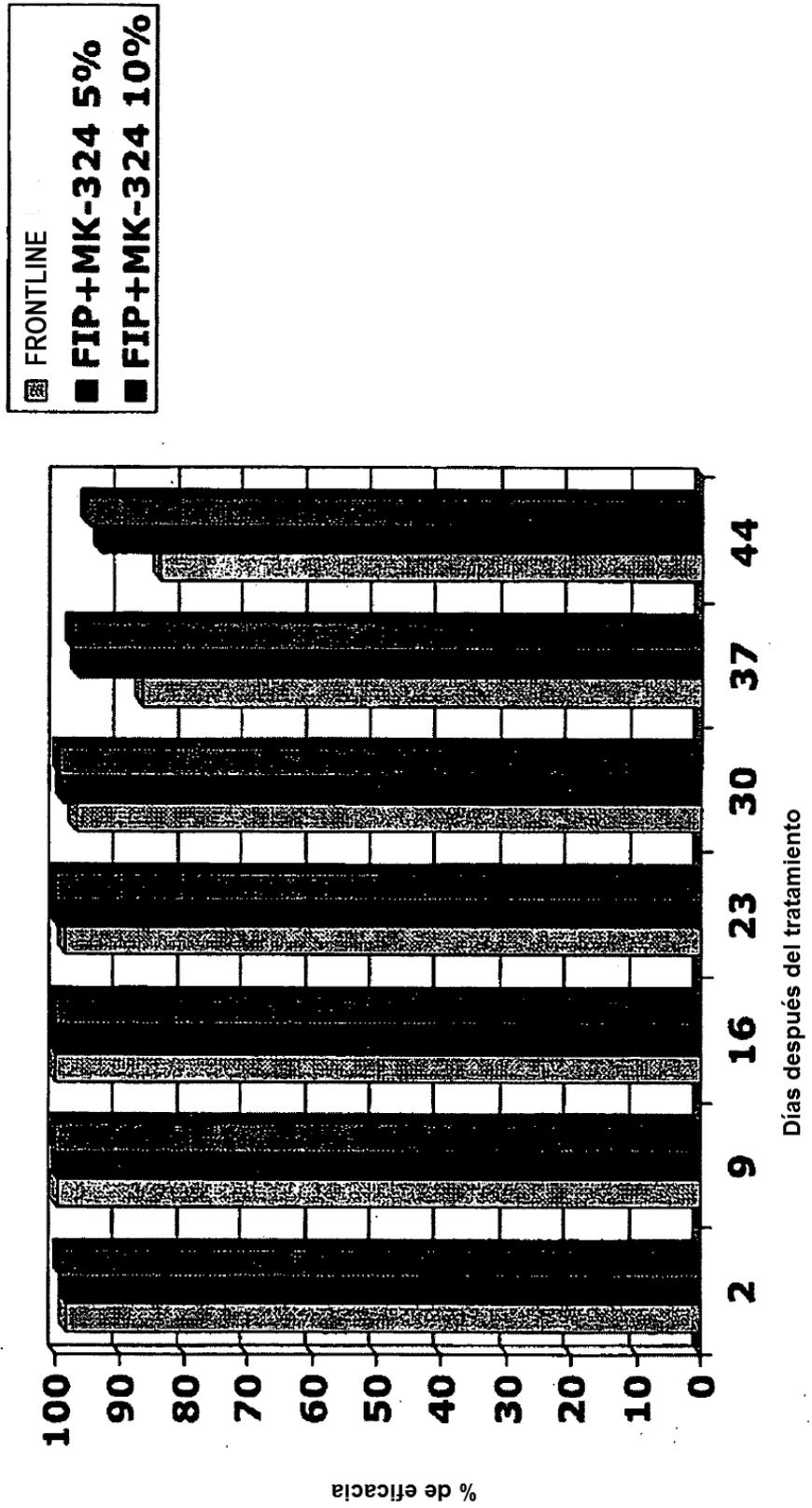


Figura 2

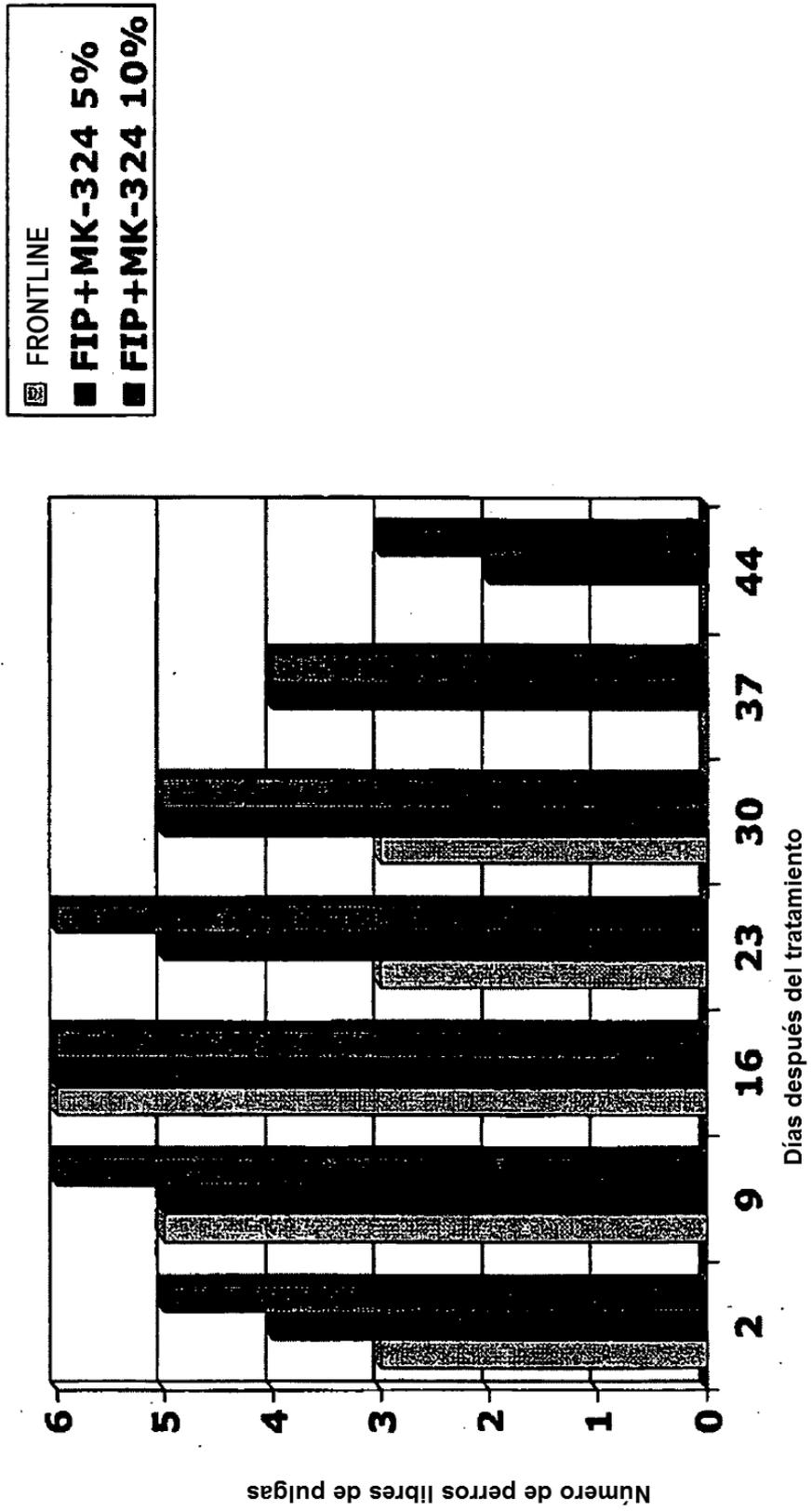
Figura 3

### Eficacia contra las pulgas - perros



# Número de perros libres de pulgas

Figura 4



# Eficacia contra pulgas - gatos

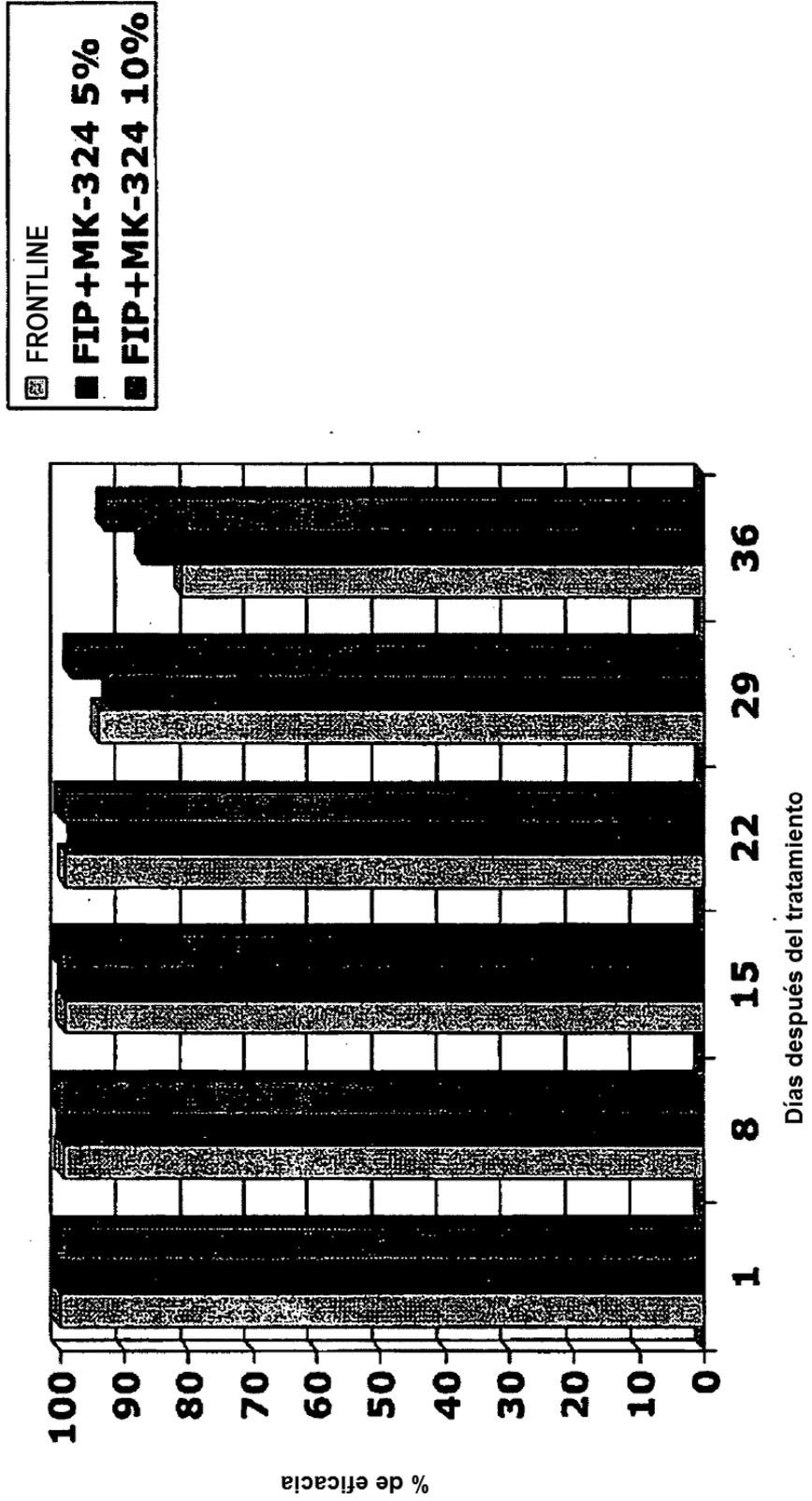


Figura 5

# Número de gatos libres de pulgas

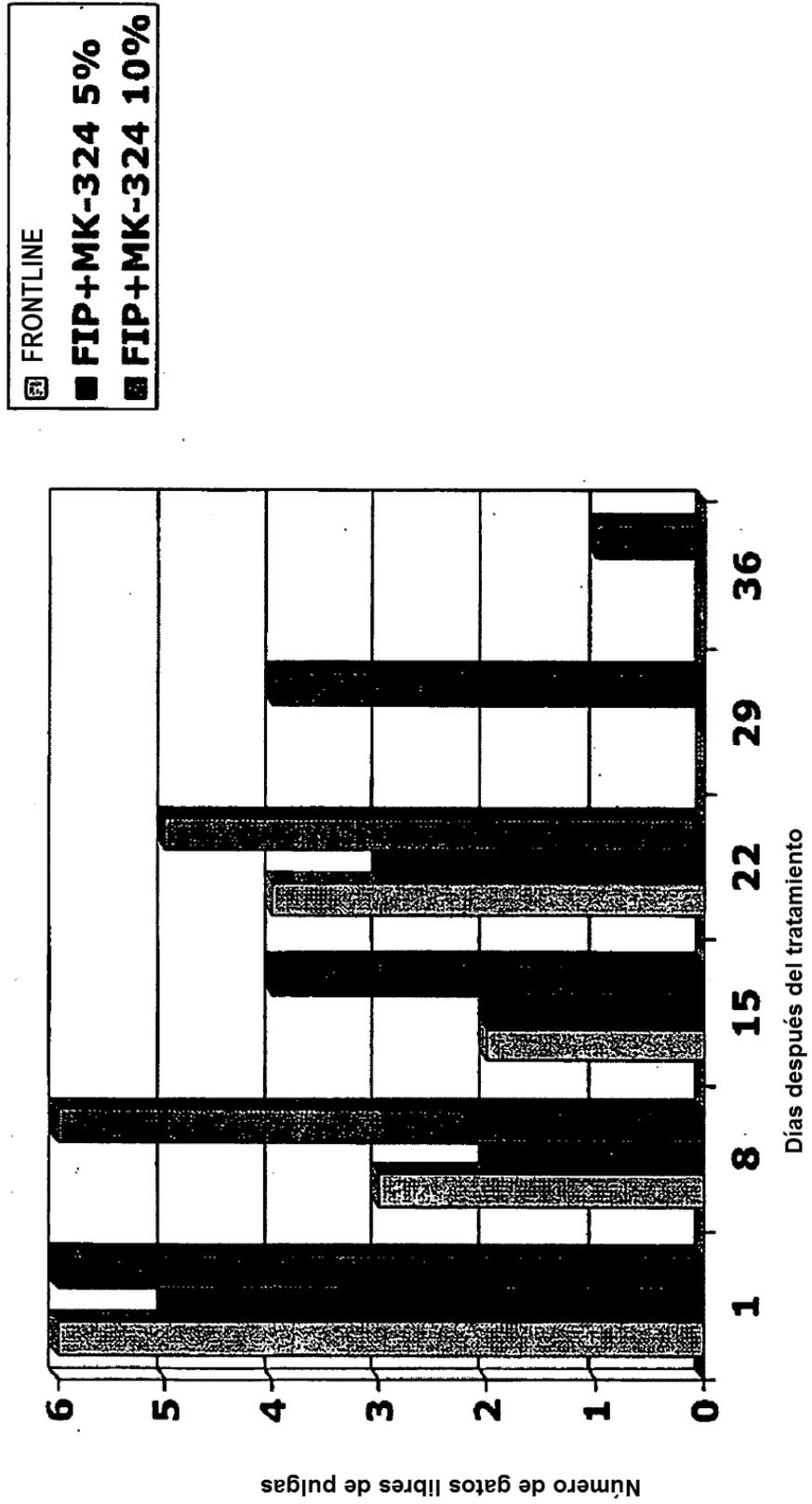


Figura 6