

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 349**

51 Int. Cl.:

A01P 7/02 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

A01N 51/00 (2006.01)

A01N 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014** **PCT/EP2014/053696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO2014131786**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014** **E 14706617 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2931041**

54 Título: **Composición veterinaria para una aplicación dérmica**

30 Prioridad:

27.02.2013 SI 201300041

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

06.06.2017

73 Titular/es:

KRKA, D.D., NOVO MESTO (100.0%)
Smarjeska cesta 6
8501 Novo Mesto, SI

72 Inventor/es:

LESKOVAR, DENISE;
URSIC, DARKO y
KOLENC, IVANKA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 615 349 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

Composición veterinaria para una aplicación dérmica.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva formulación para la administración dérmica, que comprende permetrina e imidacloprida, para controlar insectos parasitarios en animales.

10 **Antecedentes de la invención**

La permetrina es un insecticida en la familia química de piretroides. El nombre IUPAC para la permetrina es (1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxilato de 3-fenoxibencilo, y el número de registro del Chemical Abstracts Service (CAS) es 52645-53-1. La permetrina es considerada un piretroide de tipo I.

La permetrina es activa frente a un amplio intervalo de plagas, incluyendo piojos, garrapatas, pulgas, ácaros, y otros artrópodos. Actúa sobre la membrana de la célula nerviosa para interrumpir la corriente del canal de sodio mediante la cual se regula la polarización de la membrana. Las consecuencias de esta perturbación son la repolarización retrasada y la parálisis de las plagas.

En el documento EP 0 120 286 se describen formulaciones tópicas que comprenden permetrina para controlar insectos parasitarios en animales, en las que se usó como vehículo éster de glicol o de glicerol de un ácido graso de C8-10. En el documento EP 0 518 989 se describe una composición que comprende más de 50% y hasta 85% en peso de piretroide, tal como permetrina, en un vehículo de tipo alquil glicol éter. El documento EP 1 638 404 describe una composición que comprende 50% a 90% en peso de permetrina, e miristato de isopropilo como vehículo líquido.

La imidacloprida, 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitro-imidazolidin-2-ilidenamina, es un ectoparasiticida que pertenece al grupo cloronicotinílico de compuestos. Químicamente, se puede clasificar como una cloronicotinil nitroguanidina. La imidacloprida es eficaz frente a pulgas adultas y etapas larvianas de las pulgas. Además de la eficacia adulticida contra pulgas de la imidacloprida, se ha demostrado una eficacia larvicida de las pulgas en las inmediaciones de la mascota tratada. Las etapas larvianas en las inmediaciones próximas del animal son exterminadas tras el contacto con un animal tratado. Tiene una afinidad elevada por los receptores de acetilcolina nicotínicos en la región post-sináptica del sistema nervioso central (SNC) en insectos. La inhibición subsiguiente de la transmisión colinérgica en los insectos da como resultado la parálisis y la muerte del parásito.

Desde el documento EP 0 682 869 se conoce el uso no sistémico de imidacloprida para controlar insectos parasitarios del grupo de pulgas, piojos y moscas en seres humanos y animales. Los disolventes usados como disolventes portadores en la formulación tópica descrita son disolventes tales como carbonato de propileno o etileno, alcohol bencílico y pirrolidonas. Los mismos disolventes se han usado como formulaciones de unción dorsal que comprenden agonistas o antagonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos de insectos para controlar insectos parasitarios en animales, descritas en el documento EP 0 796 042. El documento EP 0 892 606 describe una formulación de imidacloprida que comprende carbonatos cíclicos como disolvente portador.

Las combinaciones de permetrina con agonistas o antagonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos de insectos para controlar parásitos ya se han descrito en la técnica anterior. El documento EP 0 682 869 describe la composición de imidacloprida para uso en no sistémico, que se puede combinar con otro insecticida tal como permetrina. En la patente US nº 5.661.164, se describe una combinación para combatir termitas. El documento WO2002/043494 describe una composición sinérgica que comprende imidacloprida y permetrina para controlar insectos parasitarios y ácaros en animales. Como disolventes adecuados para la preparación de la formulación, se enumeran disolventes tales como agua, aceites, pirrolidonas, alcoholes, y carbonatos cíclicos. Los documentos EP 1 379 138 y US nº 2006/211655 describen una composición que comprende permetrina, imidacloprida, y una cantidad particular de N-metilpirrolidona. El documento US nº 2006/014724 describe una composición insecticida sinérgica que comprende 10% en peso de permetrina, 2,5% en peso de imidacloprida, y 5% del disolvente DMSO. La permetrina es un compuesto fuertemente aprótico, mientras que la imidacloprida es un compuesto prótico. De este modo, no es fácil encontrar una formulación líquida aplicable tópicamente que comprenda ambos compuestos activos que proporcione una buena solubilidad de los compuestos activos, no provoque irritaciones, y no potencie la penetración en la piel, y al mismo tiempo proporcione una eficacia elevada.

Para el producto comercialmente disponible que comprende imidacloprida y permetrina, se han dado a conocer efectos secundarios tales como irritación de la piel y alopecia en el sitio de aplicación. Los efectos secundarios son atribuibles a la permetrina, que está presente en concentración elevada.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación no irritante para la piel y respetuosa con el medio ambiente para la aplicación dérmica de una combinación de permetrina e imidacloprida activa frente a insectos parasitarios, en particular frente a garrapatas y pulgas.

Descripción detallada de la invención

Este objetivo se logra mediante las composiciones según la presente invención. La presente invención se refiere a una composición para aplicación dérmica, que comprende

- i) 35-55% en peso del compuesto activo permetrina
- ii) 5-15% en peso de imidacloprida
- iii) 20-60% en peso de dimetilsulfóxido, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes veterinariamente aceptables.

Los porcentajes en peso dados se basan en el peso total de la composición.

La expresión "composición para aplicación dérmica" comprende la formulación, tal como la formulación para su aplicación por vertido o de unción dorsal, o una formulación para la distribución en glándulas sebáceas. Según la presente invención, la formulación preferida es una formulación de unción dorsal, que es aplicable tópicamente a la piel.

Para la composición según la presente invención, es posible usar todas las relaciones de isómeros habituales del compuesto activo permetrina. La permetrina consiste en una mezcla de los diastereoisómeros 1RS, 3RS (cis) y 1RS, 3SR (trans). Las relaciones isoméricas preferidas usadas según la presente invención son cis:trans 80:20, 40:60 o 25:75. La relación isomérica particularmente preferida es 40:60. Los grados de pureza de la permetrina usados en la composición según la presente invención pueden estar por encima de 90%, preferentemente por encima de 95%, según se determina mediante HPLC.

Preferentemente, la permetrina es una mezcla de diastereómeros de permetrina, mezcla la cual puede comprender el diastereoisómero 1RS, 3RS (cis) en una cantidad de 25 a 80% en peso, preferentemente 36 a 44% en peso, basado en el peso total de la mezcla de diastereómeros de permetrina, y/o el diastereoisómero 1RS, 3SR (trans) en una cantidad de 20 a 75% en peso, preferentemente 56 a 64% en peso, basado en el peso total de la mezcla de diastereómeros de permetrina.

El contenido de permetrina en la composición según la invención puede variar entre 35% y 55% en peso, preferentemente entre 40 y 50% en peso.

El contenido de imidacloprida puede variar entre 5 y 15% en peso, preferentemente entre 6 y 12% en peso, y más preferentemente 7% y 10% en peso. El grado de pureza de imidacloprida usado en la composición de la presente invención puede estar por encima de 90%, preferentemente por encima de 95%, según se determina mediante HPLC.

La cantidad de DMSO incluida en la composición según la presente invención puede estar en el intervalo de 20% a 60% en peso. Preferentemente, está en el intervalo de 25 a 50% en peso.

Mediante la composición de la presente invención que comprende DMSO en las cantidades especificadas anteriores, se han resuelto varios problemas.

Ambos principios activos son solubles en DMSO, y de este modo la composición según la presente invención da solubilidad de ambos activos en todas las concentraciones reivindicadas, y no es necesario incluir ningún excipiente adicional en la formulación.

El DMSO es un penetrante de la piel que se absorbe fácilmente, y tiene la capacidad para portar principios activos a través de las membranas, y de ese modo proporciona una rápida absorción de ambos principios activos.

El DMSO tiene propiedades antioxidativas, y proporciona estabilización de los principios activos frente a la descomposición oxidativa, y de este modo las composiciones según la presente invención retienen su actividad terapéutica y sus propiedades específicas durante un período de tiempo más prolongado.

La presencia de DMSO en las composiciones de la presente invención también puede contribuir a proporcionar una formulación no irritante para la piel y respetuosa con el medio ambiente para la aplicación dérmica, y además también puede contribuir con una actividad analgésica, una actividad reductora del hinchamiento, y/o una actividad antiinflamatoria.

La combinación de permetrina, imidacloprida y dimetilsulfóxido contribuye a la actividad beneficiosa de la composición de la presente invención, especialmente cuando la composición se aplica tópicamente sobre regiones

- de la piel y/o el pelo, en los que los parásitos (en particular los ectoparásitos, por ejemplo garrapatas) se fijan a o penetran en la piel. Las actividades analgésicas, reductoras del hinchamiento y/o antiinflamatorias proporcionadas por una composición de la presente invención que comprende DMSO pueden contribuir a incrementar la aceptación del tratamiento por parte de los sujetos (por ejemplo, animales, especialmente mascotas y animales de granja)
- 5 tratados con una composición de la presente invención. Una mayor aceptación del tratamiento por parte de los sujetos, especialmente animales, tratados con una composición de la presente invención, supondrá a su vez facilitar enormemente el trabajo costoso de tiempo de tratar sujetos (por ejemplo, mascotas) con una composición de la presente invención.
- 10 La composición de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más excipientes veterinariamente aceptables, que se pueden seleccionar del grupo de codisolventes, estabilizantes, antioxidante o antioxidantes, agentes antinucleantes, agente o agentes extensores, y/o retardante o retardantes de la absorción sistémica. Un único excipiente puede tener una o más funciones.
- 15 La composición puede comprender adicionalmente hasta 20% en peso de codisolventes, hasta 0,3% en peso de antioxidantes, hasta 0,3% en peso de estabilizantes, hasta 10% en peso de agente antinucleante, y/o hasta 10% de agente extensor.
- 20 Las cantidades de antioxidante pueden estar en el intervalo de 0-0,3% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,05-0,25%, más preferentemente en el intervalo de 0,05-0,15%. Los antioxidantes se pueden seleccionar de antioxidantes usados convencionalmente en preparaciones veterinarias, preferentemente antioxidantes seleccionados del grupo de hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosulfato de sodio, o una mezcla de no más de dos de estos agentes.
- 25 La cantidad de estabilizantes puede estar en el intervalo de 0-0,3%, preferentemente en el intervalo de 0,05-0,25%, más preferentemente en el intervalo de 0,05-0,15%. Los estabilizantes se pueden seleccionar del grupo de ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico y ácido málico.
- 30 Las cantidades de codisolvente pueden estar en el intervalo de 0-20% en peso, preferentemente 5-20%. Los codisolventes se pueden seleccionar del grupo de pirrolidonas tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona; poliéteres tales como éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, butildiglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, alcohol tetrahidrofurfurílico y etoxilato de tetrahidrofurfurilo; carbonatos cíclicos tales como carbonato de propileno, imidazoles tales como N-metilimidazol, dimetilimidazol; dimetilacetamida, dimetilformamida, monometilacetamida, acetonitrilo, sulfolano. Preferentemente, el codisolvente se selecciona de
- 35 NMP y N-metilimidazol.
- Las cantidades de agente antinucleante pueden estar en el intervalo de 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso.
- 40 Los agentes antinucleantes se usan para suprimir el crecimiento cristalino durante la vida útil y en el sitio de aplicación. Se pueden seleccionar de, pero no se limitan a: polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa sódica; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros, tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, de potasio o de
- 45 amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos, en particular laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco, tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, 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 aniones de haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden usar, sales
- 50 amínicas de fórmula $NR'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el hidrocloreto de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden usar, tensioactivos no iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitán, o éteres alquílicos 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 de óxido de
- 55 propileno, tensioactivos anfóteros, tales como compuestos laurílicos sustituidos de betaína, o una mezcla de al menos dos de los compuestos mencionados anteriormente.
- 60 Los ésteres de ácido graso con sorbitán y los ésteres de ácidos grasos con sorbitán polioxietilenados son los agentes tensioactivos preferidos usados en la presente invención. Preferentemente, se usan monolaurato de PEG(20)sorbitán, cuyos nombres comerciales habituales incluyen Alkest TW 20 y Tween 20, monooleato de polioxietilen (20) sorbitán, cuyos nombres comerciales habituales incluyen Alkest TW 80 y Tween 80. Los agentes antinucleantes pueden actuar también por su naturaleza como un retardante de la absorción sistémica.
- 65 Las cantidades de agentes extensores pueden estar en el intervalo de 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso.

Como agente extensor se pueden usar ésteres de ácidos grasos, tal como miristato de isopropilo, y triglicéridos tales como triglicérido caprílico/cáprico de C₈-C₁₀, que se pueden seleccionar de Crodamol GTCC, Rofetan GTCC, Miglyol 810, 812, 818, 829, 840 y 8810. Los agentes extensores dan una excelente capacidad extensora sobre la piel y buena absorción de la piel de la composición según la presente invención.

Una composición para aplicación dérmica según la presente invención, preferentemente para aplicación por unción dorsal, puede comprender

- i) 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina,
 - ii) 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida,
 - iii) 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido,
- y opcionalmente uno o más excipientes. Preferentemente, estos excipientes son excipientes farmacéuticamente aceptables o excipientes veterinariamente aceptables, o excipientes tanto farmacéutica como veterinariamente aceptables.

Las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas, especialmente composiciones veterinarias y composiciones farmacéuticas para administración a seres humanos.

El excipiente o excipientes apropiados, en particular excipiente o excipientes farmacéutica y/o veterinariamente aceptables, se pueden escoger por una persona experta en base al conocimiento general en la técnica y en base a las enseñanzas proporcionadas en esta solicitud. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, puede indicar en particular que el excipiente "farmacéuticamente aceptable" es adecuado para administración a un sujeto para lograr un tratamiento sin efectos secundarios excesivamente perjudiciales a la luz de la gravedad de la enfermedad o afección, especialmente de la infestación parasitaria, y necesidad del tratamiento. La expresión "veterinariamente aceptable", como se usa en la presente memoria, puede indicar en particular que el excipiente "veterinariamente aceptable" es adecuado para administración a un sujeto (por ejemplo a un animal, especialmente un animal de sangre caliente) para lograr un tratamiento sin efectos secundarios excesivamente perjudiciales a la luz de la gravedad de la enfermedad o afección, especialmente de la infestación parasitaria, y necesidad del tratamiento.

Una composición según la presente invención puede comprender

- i) 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina,
 - ii) 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida,
 - iii) 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido,
 - iv) 0-20% en peso, preferentemente 5-20% en peso, de codisolvente,
- y opcionalmente además, uno o más de
- v) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de antioxidante,
 - vi) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de estabilizante,
 - vii) 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso, especialmente 0,01-5%, de agente antinucleante, y
 - viii) 0-10% en peso, preferentemente 0,1-7% en peso, más preferentemente 1-5% en peso, especialmente 2-5% en peso, de agente extensor.

En formas de realización de composiciones de la presente invención que comprenden codisolvente, el codisolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en pirrolidonas tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona; poliéteres tales como éter monoetilico de dietilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, butildiglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, alcohol tetrahidrofurfurílico y etoxilato de tetrahidrofurfurilo; carbonatos cíclicos tales como carbonato de propileno, imidazoles tales como N-metilimidazol, dimetilimidazol; dimetilacetamida, dimetilformamida, monometilacetamida, acetonitrilo, sulfolano, y mezclas de los mismos. Especialmente, el codisolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en NMP y N-metilimidazol.

Además, una composición según la presente invención puede comprender

i) 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina,

ii) 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida,

iii) 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido,

iv) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de antioxidante,

y opcionalmente además, uno o más de

v) 0-20% en peso, preferentemente 5-20% en peso, de codisolvente,

vi) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de estabilizante,

vii) 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso, especialmente 0,01-5%, de agente antinucleante, y

viii) 0-10% en peso, preferentemente 0,1-7% en peso, más preferentemente 1-5% en peso, especialmente 2-5% en peso, de agente extensor.

En formas de realización de composiciones de la presente invención que comprenden antioxidante, el antioxidante se puede seleccionar del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, metabisulfito sódico, galato de propilo y tiosulfato de sodio, y mezclas de no más de estos agentes. Más preferentemente, el antioxidante se puede seleccionar de BHA o BHT.

Además, una composición según la presente invención puede comprender

i) 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina,

ii) 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida,

iii) 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido,

iv) 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso, especialmente 0,01-5%, de agente antinucleante,

y opcionalmente además, uno o más de

v) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de antioxidante,

vi) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de estabilizante,

vii) 0-20% en peso, preferentemente 5-20% en peso, de codisolvente, y

viii) 0-10% en peso, preferentemente 0,1-7% en peso, más preferentemente 1-5% en peso, especialmente 2-5% en peso, de agente extensor.

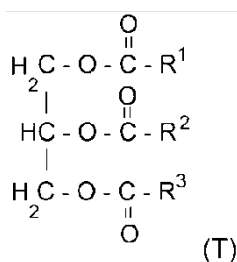
En formas de realización de composiciones de la presente invención que comprenden agente antinucleante, el agente antinucleante se puede seleccionar del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa sódica; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros, tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, de potasio o de amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos, en particular laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco, tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R^1R^2R^3R^4Y^-$, 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 aniones de haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden usar, sales amínicas de fórmula $NR^1R^2R^3$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el hidrocloreto de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se

pueden usar, tensioactivos no iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitán, o éteres alquílicos 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 de óxido de propileno, tensioactivos anfóteros, tales como compuestos laurílicos sustituidos de betaína, o una mezcla de al menos dos de los compuestos enumerados anteriormente. Especialmente, el agente antinucleante se puede seleccionar del grupo de monolaurato de PEG(20)sorbitán y monooleato de polioxietilen (20) sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además, una composición según la presente invención puede comprender

- i) 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina,
- ii) 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida,
- iii) 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido,
- iv) 0-10% en peso, preferentemente 0,1-7% en peso, más preferentemente 1-5% en peso, especialmente 2-5% en peso, de agente extensor,
- y opcionalmente además, uno o más de
- v) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de antioxidante,
- vi) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de estabilizante,
- vii) 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso, especialmente 0,01-5%, de agente antinucleante, y
- viii) 0-20% en peso, preferentemente 5-20% en peso, de codisolvente.

En formas de realización de composiciones de la presente invención que comprenden agente extensor, el agente extensor se puede seleccionar del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos, tales como miristato de isopropilo, triglicéridos, mezclas de triglicéridos, y mezclas de triglicérido o triglicéridos y miristato de isopropilo. Especialmente, los triglicéridos se pueden seleccionar del grupo que consiste en triglicéridos de fórmula (T)



en la que al menos uno, preferentemente al menos dos, especialmente todos de R^1 , R^2 , y R^3 se seleccionan independientemente de alquilo de C_8 de cadena lineal, alquilo de C_9 de cadena lineal, y alquilo de C_{10} de cadena lineal. Las mezclas de triglicéridos pueden ser mezclas de triglicéridos que pueden consistir en o comprender triglicéridos de fórmula (T), en la que al menos uno, preferentemente al menos dos, especialmente todos de R^1 , R^2 , y R^3 se seleccionan independientemente de alquilo de C_8 de cadena lineal, alquilo de C_9 de cadena lineal, y alquilo de C_{10} de cadena lineal. En mezclas de triglicérido o triglicéridos y miristato de isopropilo, el o los triglicéridos pueden consistir en o comprender triglicérido o triglicéridos de fórmula (T), en la que al menos uno, preferentemente al menos dos, especialmente todos de R^1 , R^2 , y R^3 se seleccionan independientemente de alquilo de C_8 de cadena lineal, alquilo de C_9 de cadena lineal, y alquilo de C_{10} de cadena lineal.

En particular, el o los triglicéridos pueden ser triglicérido o triglicéridos caprílicos/cápricos de C_8 - C_{10} , especialmente el o los triglicéridos se pueden seleccionar de Crodamol GTCC, Rofetan GTCC, Miglyol 810, 812, 818, 829, 840 y 8810. (Para la definición de los miglyoles, se puede hacer referencia, por ejemplo, a H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopaedia of Auxiliaries for Pharmacy, Cosmetics and Related Fields], páginas 1008-1009, Vol. 2, Editio Cantor Verlag Aulendorf (1996)).

Una composición según la presente invención puede comprender

- i) 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina,

ii) 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida,

iii) 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido,

iv) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de estabilizante,

y opcionalmente además, uno o más de

v) 0-0,3% en peso, preferentemente 0,05-0,25% en peso, más preferentemente 0,05-0,15% en peso, de antioxidante,

vi) 0-20% en peso, preferentemente 5-20% en peso, de codisolvente,

vii) 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso, especialmente 0,01-5%, de agente antinucleante, y

viii) 0-10% en peso, preferentemente 0,1-7% en peso, más preferentemente 1-5% en peso, especialmente 2-5% en peso, de agente extensor.

En formas de realización de composiciones de la presente invención que comprenden estabilizante, el estabilizante se puede seleccionar del grupo de ácidos orgánicos, y mezclas de los mismos, especialmente se pueden seleccionar del grupo de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico y ácido málico, y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, una composición según la presente invención, especialmente una composición de unción dorsal según la presente invención, puede ser una composición fluida, en particular una composición líquida.

Las composiciones de la presente invención pueden contener menos de 0,7% en peso, preferentemente menos de 0,6% en peso, más preferentemente menos de 0,5% en peso, especialmente menos de 0,4% en peso, aún especialmente menos de 0,2% en peso de agua, basado en el peso total de la composición. El contenido de agua se puede determinar mediante el método de Karl Fischer. El contenido de agua en la muestra se determinó según el método de Karl Fischer, usando un peso de muestra de 0,400 g, e Hydranal Composite 2 o Hydranal Composite 1 como disolución de valoración.

Una composición de la presente invención, especialmente una composición fluida de la presente invención, puede tener, por ejemplo, una densidad de 1,1 a 1,3 g/ml. En particular, la densidad puede ser al menos 1,12 g/ml, preferentemente al menos 1,14 g/ml, más preferentemente al menos 1,15 g/ml.

Debido a una densidad elevada de por ejemplo al menos 1,12 g/ml, se pueden proporcionar cantidades elevadas de principios activos por ml o gota de composición (fluida) sobre regiones de la piel, especialmente sobre regiones de la piel que rodean directamente a parásitos y/o en espacios entre parásitos (por ejemplo, garrapatas) que penetran la piel y la piel. Esto contribuye a una aplicación eficaz de una composición según la presente invención sobre parásitos o regiones de la piel que rodean a los parásitos durante un tratamiento para controlar o reducir parásitos en los sujetos, especialmente en animales.

En el contexto de la presente solicitud, el término "densidad" de una sustancia (por ejemplo, de una composición) se puede definir como masa dividida entre volumen:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

en la que ρ es la densidad (unidad usada aquí: g/ml), m es la masa (unidad usada aquí: g), y V es el volumen (unidad usada aquí: ml). En particular, la densidad se puede determinar a una temperatura de 20°C, especialmente a una temperatura de 20°C y a una presión de 1 atmósfera (1013 milibares).

Según una forma de realización, la composición de la presente invención puede tener una relación en peso (peso de imidacloprida):(peso de dimetilsulfóxido) de 0,2 a 0,4, y/o puede tener una relación en peso (peso de permetrina):(peso de dimetilsulfóxido) de 0,9 a 2.

Las composiciones según la invención se pueden preparar mediante procedimientos convencionales mezclando los compuestos activos con agitación con los otros componentes y preparando una disolución. El procedimiento según la presente invención comprende las siguientes etapas:

- añadir dimetilsulfóxido y opcionalmente codisolvente a una mezcladora
- (opcionalmente) añadir excipientes veterinariamente aceptables al dimetilsulfóxido o a la mezcla de disolventes con agitación hasta que se obtiene una disolución transparente
- añadir permetrina a la mezcla con agitación hasta que se obtiene una disolución transparente
- añadir imidacloprida a la mezcla con agitación hasta que se obtiene una disolución transparente.

El procedimiento de fabricación transcurre a temperaturas entre 10° y 40°C, preferentemente entre 15° y 30°C, más preferentemente entre 18 y 25°C.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición según la presente invención, que comprende

- (i) añadir dimetilsulfóxido y opcionalmente codisolvente a una mezcladora,
- (ii) opcionalmente añadir uno o más excipientes, en particular uno o más excipientes veterinariamente aceptables, a dimetilsulfóxido o a la mezcla de disolventes obtenida tras la etapa (i), con agitación, hasta que se obtiene una disolución transparente,
- (iii) añadir permetrina a dimetilsulfóxido o a la mezcla de disolventes obtenida tras la etapa (i), o a la disolución obtenida tras la etapa (ii), con agitación, hasta que se obtiene una disolución,
- (iv) añadir imidacloprida a la disolución obtenida tras la etapa (iii), con agitación, hasta que se obtiene una disolución.

En la etapa (iii), la permetrina se puede añadir en una cantidad tal que la disolución obtenida en la etapa (iv) comprende 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina, basado en el peso total de la disolución obtenida en la etapa (iv). En la etapa (iv), la imidacloprida se puede añadir en una cantidad tal que la disolución obtenida en la etapa (iv) comprende 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida, basado en el peso total de la disolución obtenida en la etapa (iv). En la etapa (i), el dimetilsulfóxido se puede añadir en una cantidad tal que la disolución obtenida en la etapa (iv) comprende 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido, basado en el peso total de la disolución obtenida en la etapa (iv). Según una forma de realización, una composición de la presente invención es la disolución obtenible llevando a cabo los procedimientos de preparación expuestos en la presente solicitud, en particular la disolución obtenible llevando a cabo un procedimiento que comprende o que consiste en las etapas (i) a (iv) más arriba.

La etapa (iii) y/o la etapa (iv), preferentemente todas las etapas (i) a (iv), se pueden llevar a cabo a una temperatura entre 10° y 40°C, preferentemente entre 15° y 30°C, más preferentemente entre 18 y 25°C.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición según la presente invención, que comprende

- (i) añadir dimetilsulfóxido y opcionalmente codisolvente a una mezcladora,
- (ii) opcionalmente añadir uno o más excipientes, en particular uno o más excipientes veterinariamente aceptables, a dimetilsulfóxido o a la mezcla de disolventes obtenida tras la etapa (i), con agitación, hasta que se obtiene una disolución,
- (iii') añadir imidacloprida a dimetilsulfóxido o a la mezcla de disolventes obtenida tras la etapa (i), o a la disolución obtenida tras la etapa (ii), con agitación, hasta que se obtiene una disolución,
- (iv') añadir permetrina a la disolución obtenida tras la etapa (iii'), con agitación, hasta que se obtiene una disolución.

En la etapa (iv'), la permetrina se puede añadir en una cantidad de manera que la disolución obtenida en la etapa (iv') comprende 35-55% en peso, preferentemente 40-50% en peso, del compuesto activo permetrina, basado en el peso total de la disolución obtenida en la etapa (iv'). En la etapa (iii'), la imidacloprida se puede añadir en una cantidad tal que la disolución obtenida en la etapa (iv') comprende 5-15% en peso, preferentemente 6-12% en peso, más preferentemente 7-10% en peso, de imidacloprida, basado en el peso total de la disolución obtenida en la etapa (iv'). En la etapa (i), el dimetilsulfóxido se puede añadir en una cantidad tal que la disolución obtenida en la etapa (iv') comprende 20-60% en peso, preferentemente 25-50% en peso, de dimetilsulfóxido, basado en el peso total de la disolución obtenida en la etapa (iv'). Según una forma de realización, una composición de la presente invención es la disolución obtenible llevando a cabo los procedimientos de preparación expuestos en la presente solicitud, en

particular la disolución obtenible llevando a cabo un procedimiento que comprende o que consiste en las etapas (i) a (iv') más arriba.

La etapa (iii') y/o la etapa (iv'), preferentemente todas las etapas (i) a (iv'), se pueden llevar a cabo a una temperatura entre 10° y 40°C, preferentemente entre 15° y 30°C, más preferentemente entre 18 y 25°C.

Una composición según la presente invención puede ser una composición para uso como un medicamento. En particular, una composición según la presente invención puede ser una composición para uso como un medicamento para controlar parásitos, especialmente insectos parasitarios, en particular sobre sujetos, especialmente sobre la piel y/o pelo de los sujetos. Además, una composición según la presente invención puede ser una composición para uso como un medicamento para eliminar o reducir parásitos, especialmente insectos parasitarios, en particular sobre sujetos, especialmente sobre la piel y/o pelo de los sujetos.

El término "sujeto" puede comprender seres humanos y animales, especialmente animales de sangre caliente, tales como, por ejemplo, animales domésticos (especialmente animales de compañía) y animales de laboratorio, especialmente, por ejemplo, perros, gatos, caballos, ovejas, y roedores, tales como gerbos, hámsters, chinchillas, ratas de compañía y cobayas.

En particular, los parásitos pueden ser ectoparásitos. Especialmente, los parásitos pueden ser uno o más de piojos, garrapatas, pulgas y ácaros. Por ejemplo, los parásitos pueden ser: parásitos del orden de los Metastigmata por ejemplo *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Haemaphysalis* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., por ejemplo *Rhipicephalus sanguineus*; del orden de los Anoplura, por ejemplo *Haematopinus* spp., *Pediculus* spp., *Solenopotes* spp., *Linognathus* spp., *Pthirus* spp.; del orden de los Mallophaga, por ejemplo *Trimenopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menopon* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Damalinea* spp., *Felicola* spp., *Bovicola* spp.; del orden de los Diptera, por ejemplo *Aedes* spp., *Simulium* spp., *Culex* spp., *Phlebotomus* spp., *Chrysops* spp., *Musca* spp., *Tabanus* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Fannia* spp., *Stomoxys* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Cordylobia* spp., *Auchmero-myia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Gasterophilus* spp., *Wohlfartia* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Melophagus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Hippobosca* spp.; del orden de los Siphonaptera, por ejemplo *Ctenocephalides* spp., por ejemplo *Ctenocephalides felis*, *Ceratophyllus* spp., *Echidnophaga* spp., *Pulex* spp.; del orden de los Mesostigmata, por ejemplo *Ornithonyssus* spp., *Dermanyssus* spp., *Pneumonyssus* spp.; del orden de Prostigmata por ejemplo *Cheyletiella* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Neotrombicula* spp.; *Demodex* spp., del orden de los Astigmata, por ejemplo *Acarus* spp., *Psoroptes* spp., *Myocoptes* spp., *Chorioptes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Otodectes* spp., *Knemidocoptes* spp., *Neoknemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp.

La presente invención también se refiere a las siguientes formas de realización de formulación:

La forma de realización 1 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal, que comprende

A. 35-55% en peso del compuesto activo permetrina

B. 5-15% en peso de imidacloprida

C. 20-60% en peso de dimetilsulfóxido, y

opcionalmente uno o más excipientes veterinariamente aceptables.

La forma de realización 2 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal, que comprende

i) 40-50% en peso del compuesto activo permetrina

ii) 7-10% en peso de imidacloprida

iii) 20-53% en peso de dimetilsulfóxido, y

opcionalmente uno o más excipientes veterinariamente aceptables.

La forma de realización 3 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal, que comprende

i) 35-55% en peso del compuesto activo permetrina

ii) 5-15% en peso de imidacloprida

iii) 20-60% en peso de dimetilsulfóxido, y

iv) 0-20% en peso de codisolvente

v) 0-0,3% en peso de antioxidantes

vi) 0,0,3% en peso de estabilizantes

vii) 0-10% en peso de agente antinucleante, y/o

viii) 0-10% en peso de agente extensor.

La forma de realización 4 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal según la forma de realización 1 a 3 de composición, que comprende codisolvente en el intervalo de 0-20% en peso, preferentemente 5-20% en peso, en la que el codisolvente se selecciona de NMP o N-metilimidazol.

La forma de realización 5 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal según la forma de realización 1 a 4 de composición, que comprende agente antinucleante en el intervalo de 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso, en la que el agente antinucleante se selecciona de monolaurato de PEG(20)sorbitán o monooleato de polioxietilen (20) sorbitán.

La forma de realización 6 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal según la forma de realización 1 a 5 de composición, que comprende agente extensor en el intervalo de 0-10% en peso, preferentemente 0-7% en peso, más preferentemente 0-5% en peso, en la que el agente extensor se selecciona de triglicérido caprílico/cáprico de C₈-C₁₀.

La forma de realización 7 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal según la forma de realización 1 a 6 de composición, que comprende antioxidante en el intervalo de 0-0,3% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,05-0,25%, más preferentemente en el intervalo de 0,05-0,15%; preferentemente seleccionado de BHA o BHT.

La forma de realización 8 de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal según la forma de realización 1-7 de composición, que comprende de 20 a 30% en peso de dimetilsulfóxido, de 10 a 20% de N-metilpirrolidona, de 2-5% de Miglyol, y de 0,05 a 0,1% de BHT.

La forma de realización 8a) de composición:

Una composición para aplicación mediante unción dorsal según la forma de realización 1-7 de composición, que comprende de 20 a 30% en peso de dimetilsulfóxido, de 10 a 20% en peso de N-metilpirrolidona, de 2-5% en peso de triglicérido caprílico/cáprico de C₈-C₁₀, y de 0,05 a 0,1% en peso de BHT.

La composición según la presente invención se puede introducir en recipientes para aplicación de monodosis. Los recipientes adecuados son, por ejemplo, tubos de plástico que consisten en polipropileno, pipetas que consisten en polipropileno o en una película de blíster (polipropileno/copolímero de olefina cíclica/polipropileno) y un opérculo de lámina metálica (aluminio/polipropileno coextruido). Los tubos o pipetas se pueden cerrar herméticamente en un envase secundario, tal como un blíster de PVC transparente cerrado mediante termosellado con papel de aluminio, paquetes de blíster termosellados de policlorotrifluoroetileno PCTFE/PVC, o saquitos de aluminio, a fin de proteger la formación frente a la humedad o a la evaporación. La composición de la presente invención se puede introducir en un material de envase primario y se puede envasar en un envase secundario bajo una atmósfera de gas inerte. Preferentemente, como atmósfera de gas inerte, se puede usar nitrógeno o argón en el procedimiento de envasado, en el que se prefiere especialmente el nitrógeno.

Las composiciones según la invención son particularmente adecuadas para controlar ectoparásitos, preferentemente

garrapatas y/o pulgas, en animales, en particular animales de sangre caliente. Las composiciones según la invención se usan preferentemente para animal doméstico y animales de laboratorio. Más preferentemente, la composición se usa para perros y roedores, tales como gerbos, hámsters, chinchillas, ratas de compañía, y cobayas. Lo más preferible, la composición se usa para perros.

La presente invención se ilustra usando los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA, pureza 98%, impurezas totales 1,5%, relación cis:trans 40:60	500 mg
IMIDACLOPRIDA, pureza 99,2%, impurezas totales 0,18%	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
DMSO	510 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg

Procedimiento de fabricación

Se añade dimetilsulfóxido en la mezcladora. Al disolvente se le añaden hidroxitolueno butilado y ácido cítrico, la mezcla se agita hasta que se obtiene una disolución transparente. Bajo agitación, se añaden consecutivamente Miglyol 812, permetrina e imidacloprida, y la mezcla se agita hasta que se obtiene una disolución transparente. La fabricación tiene lugar a la temperatura entre 19°C-24°C. Durante el procedimiento de fabricación, se controlan el aspecto, la densidad y el contenido de agua. Densidad 1,1632 g/ml, contenido de agua 0,343% (determinado mediante el método de Karl-Fischer).

La disolución preparada se introduce en tubos o pipetas bajo atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 2

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
N-METILPIRROLIDONA	200 mg
DMSO	310 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg

Procedimiento de fabricación

Se combinan dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona en la mezcladora. A la mezcla de disolventes se le añaden hidroxitolueno butilado y ácido cítrico, la mezcla se agita hasta que se obtiene una disolución transparente. Bajo agitación, se añaden consecutivamente Miglyol 812, permetrina e imidacloprida, y la mezcla se agita hasta que se obtiene una disolución transparente. La fabricación tiene lugar a la temperatura entre 19°C-24°C. Durante el procedimiento de fabricación, se controlan el aspecto, la densidad y el contenido de agua. Densidad 1,1524 g/ml, contenido de agua 0,533% (determinado mediante el método de Karl-Fischer).

La disolución preparada se introduce en tubos o pipetas en atmósfera de nitrógeno.

Los métodos de fabricación para los ejemplos 3-9 corresponden a los procedimientos de fabricación descritos en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 3

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
DMSO	460 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg
Tween 20	50 mg

Densidad 1,1516 g/ml, contenido de agua 0,323% (determinado mediante el método de Karl-Fischer).

Ejemplo 4

5

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
N-METILPIRROLIDONA	200 mg
DMSO	260 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg
Tween 20	50 mg

Ejemplo 5

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
DMSO	460 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg
Tween 80	50 mg

Ejemplo 6

10

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
N-METILPIRROLIDONA	200 mg
DMSO	260 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg
Tween 80	50 mg

Ejemplo 7

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
N-METILPIRROLIDONA	200 mg
DMSO	360 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg

Ejemplo 8

15

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
N-METILPIRROLIDONA	200 mg
DMSO	311 mg
BHT	1 mg

Ejemplo 9

20

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg

Ingrediente	Contenido
MIGLYOL 812	50 mg
DMSO	511 mg
BHT	1 mg

Ejemplo 10

Ingrediente	Contenido
PERMETRINA	500 mg
IMIDACLOPRIDA	100 mg
MIGLYOL 812	50 mg
N-METILPIRROLIDONA	200 mg
DMSO	299 mg
BHT	1 mg
Ácido cítrico	1 mg

5 Procedimiento de fabricación

Se añaden dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona en la mezcladora. A la mezcla de disolventes se le añaden hidroxitolueno butilado y ácido cítrico, la mezcla se agita hasta que se obtiene una disolución transparente. Bajo agitación, se añaden consecutivamente imidacloprida, permetrina y Miglyol 812, y la mezcla se agita hasta que se obtiene una disolución transparente. La fabricación tiene lugar a la temperatura entre 19°C-24°C. Durante el procedimiento de fabricación, se controlan el aspecto, la densidad y el contenido de agua. Densidad 1,1510 g/ml, contenido de agua 0,1% (determinado mediante el método de Karl-Fischer).

Ejemplo 11

En el caso de formulaciones de unción dorsal no sistémicas, no es deseable la penetración de los principios activos a través de la piel. Se han comparado las formulaciones preparadas según la presente invención (ejemplo 1 y ejemplo 10) con el producto comercialmente disponible Advantix, que se prepara según la enseñanza del documento EP 1 379 138.

Se llevó a cabo la comparación de la permeabilidad en parches para la piel de perro montados en celdas de difusión de Franz.

Los parches para la piel de perro se obtuvieron de MediTox s.r.o., República Checa. Los parches para la piel se recogieron inmediatamente tras el sacrificio del animal. Los parches se afeitaron, se eliminó el exceso de grasa de la piel, y los parches se congelaron (-20°C) y se transportaron.

Antes del uso, se dejó que los parches para la piel se descongelasen a temperatura ambiente. Tras descongelarlos, los parches se montaron en celdas de difusión de Franz (superficie difusora de 0,785 cm²), y se usaron como fluido receptor 8 ml de PBS (disolución salina amortiguada con fosfato) isotónica que contiene 2% de albúmina bovina. Las celdas de difusión se dejaron hidratar durante 30 minutos en un baño de agua mantenido a temperatura de 37°C. La temperatura de la superficie de la piel en la superficie fue 32°C. El fluido receptor se agitó continuamente (150 RPM) usando un agitador magnético sumergible, y agitando pequeñas pulgas en el interior de la parte receptora de las celdas de difusión de Franz.

Los experimentos se llevaron a cabo en dos paralelos para cada formulación. Se aplicaron 0,4 ml de formulación a la piel, y se midió el tiempo. Debido a la baja permeabilidad esperada, las muestras se tomaron a 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 horas. Las muestras se trataron entonces con metanol enfriado con hielo, y se centrifugaron (15000 g, 15 minutos) para precipitar y eliminar la albúmina.

Los sobrenadantes se analizaron para determinar la imidacloprida usando HPLC (Agilent 1100). Se usó una columna de HPLC Phenomenex Luna C18(2) 50 x 2 mm, partícula de 3 µm, y un gradiente de elución que usa acetonitrilo y 0,1% de ácido ortofosfórico. La detección se ajustó a 270 nm. Las concentraciones se calcularon según la curva de calibración.

Debido al límite relativamente elevado de cuantificación, solamente se pudieron usar las concentraciones a 6 y 8 horas para el cálculo del flujo. Los resultados se presentan como medias +/- SEM en el siguiente diagrama mostrado en la figura 1.

Como es evidente a partir del diagrama mostrado en la figura 1, la penetración de imidacloprida a través de la piel para las composiciones según la invención es menor que para la formulación del producto comercial Advantix, que comprende solamente NMP como el disolvente portador.

REIVINDICACIONES

1. Composición para aplicación dérmica que comprende
 - i) 35 a 55% en peso del compuesto activo permetrina
 - ii) 5 a 15% en peso de imidacloprida
 - iii) 20 a 60% en peso de dimetilsulfóxido, y
 - iv) opcionalmente uno o más excipientes veterinariamente aceptables.
2. Composición según la reivindicación 1, para una aplicación por unción dorsal que comprende
 - i) 35 a 55% en peso del compuesto activo permetrina
 - ii) 5 a 15% en peso de imidacloprida
 - iii) 20 a 60% en peso de dimetilsulfóxido yopcionalmente uno o más excipientes veterinariamente aceptables.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2, que comprende
 - i) 40 a 50% en peso del compuesto activo permetrina
 - ii) 7 a 10% en peso de imidacloprida
 - iii) 20 a 53% en peso de dimetilsulfóxido, yopcionalmente uno o más excipientes veterinariamente aceptables.
4. Composición según la reivindicación 1 o 2, que comprende
 - i) 35 a 55% en peso del compuesto activo permetrina
 - ii) 5 a 15% en peso de imidacloprida
 - iii) 20 a 60% en peso de dimetilsulfóxido y
 - iv) 0 a 20% en peso de codisolvente
 - v) 0 a 0,3% en peso de antioxidantes
 - vi) 0 a 0,3% en peso de estabilizantes
 - vii) 0 a 10% en peso de agente antinucleante y/o
 - viii) 0 a 10% de agente extensor.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un codisolvente en el intervalo de 0 a 20% en peso, preferentemente 5 a 20% en peso, en la que el codisolvente se selecciona de entre NMP o N-metilimidazol.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente antinucleante en el intervalo de 0 a 10% en peso, preferentemente 0 a 7% en peso, más preferentemente 0 a 5% en peso, en la que el agente antinucleante se selecciona de entre monolaurato de PEG (20) sorbitán o monooleato de polioxietilén (20) sorbitán.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente extensor en el intervalo de 0 a 10% en peso, preferentemente 0 a 7% en peso, más preferentemente 0 a 5% en peso, en la que el agente extensor se selecciona de entre triglicérido caprílico/cáprico de C₈-C₁₀.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende antioxidante en el intervalo de 0 a 0,3% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,05 a 0,25% en peso, más preferentemente en el intervalo de 0,05 a 0,15% en peso, en la que el antioxidante se selecciona de entre BHA o BHT.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización como un medicamento.
- 5 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización como un medicamento para controlar los parásitos.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización como un medicamento para eliminar o reducir los parásitos.

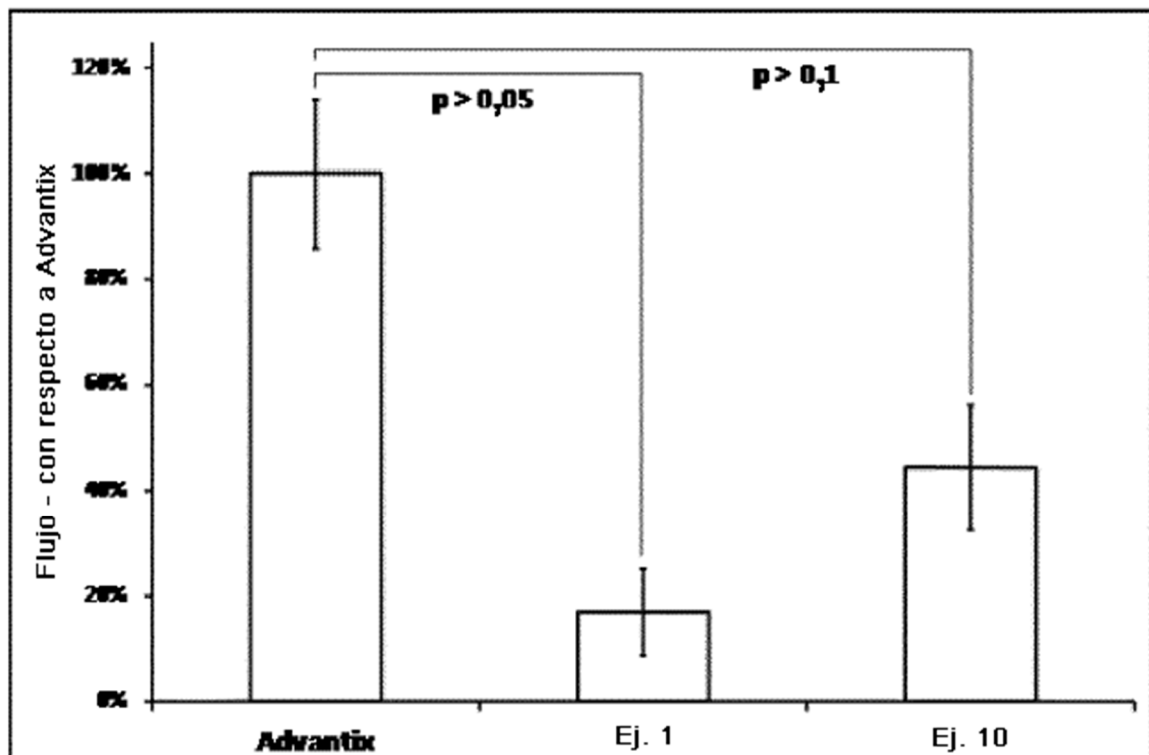


Fig. 1