

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 413**

51 Int. Cl.:

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2004 PCT/US2004/010425**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2004 WO04089239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2004 E 04758886 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 1610613**

54 Título: **Formulaciones veterinarias antihelmínticas tópicas**

30 Prioridad:

04.04.2003 US 460627 P

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

28.06.2017

73 Titular/es:

**MERIAL LTD. (100.0%)
3239 SATELLITE BLVD.
DULUTH, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**SOLL, MARK, D.;
KUMAR, KRISHAN;
WARANIS, ROBERT, P. y
SHUB, NATALYA**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 620 413 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

Formulaciones veterinarias antihelmínticas tópicas.

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención proporciona formulaciones veterinarias tópicas, tales como formulaciones para verter y de aplicación puntual, que se utilizan en el tratamiento, control y prevención de infecciones de endo y ectoparásitos en animales o aves de sangre caliente, tales como caballos, ganado, ovejas, cerdos y animales domésticos. Las 10 formulaciones tópicas de la invención comprenden, un compuesto macrólido antihelmíntico, eprinomectina, y un segundo agente antihelmíntico, praziquantel, morantel y / o pirantel, un disolvente no acuoso, que disuelve tanto el primer agente antihelmíntico como el compuesto antihelmíntico macrólido y un agente espesante. Las formulaciones tópicas de la invención, que contienen praziquantel y / o morantel, como el segundo agente antihelmíntico, presentan una mejor disponibilidad sistémica mediante la eliminación del metabolismo de primer paso de este compuesto y 15 presentan estabilidad a la hidrólisis.

Fundamentos de la invención

[0002] Los agentes terapéuticos se administran a animales por una variedad de vías. Estas vías incluyen, por 20 ejemplo, ingestión oral, aplicación tópica o administración parental. La vía particular seleccionada por el médico depende de factores tales como las propiedades fisicoquímicas de los agentes terapéuticos y farmacéuticos, el estado del huésped y los factores económicos.

[0003] Por ejemplo, un método para formular un agente terapéutico para administración oral, tópica, dérmica o 25 subdérmica consiste en formular el agente terapéutico como una pasta o como una formulación inyectable y se hace referencia a la patente de Estados Unidos n.º 6.787.342, presentada el 16 de febrero de 2000, titulada **FORMULACIONES DE PASTA MEJORADAS** o a la patente de Estados Unidos n.º 6.239.112, presentada el 2 de julio de 1999, a la patente de Estados Unidos n.º 5.958.888, presentada el 9 de julio de 1999 y a la patente de Estados Unidos n.º 6.042.775, presentada el 14 de septiembre de 1998, titulada **FORMULACIONES INYECTABLES DE** 30 **ACCIÓN PROLONGADA QUE CONTENGAN ACEITE DE RICINO HIDROGENADO**, o la patente de Estados Unidos n.º 7.001.889, titulada **PASTAS VETERINARIAS HOMOGÉNEAS ORALES DE ANTELMÍNTICAS**, presentada el 21 de junio de 2002. Alternativamente, es posible que los agentes terapéuticos se puedan administrar por vía tópica como, por ejemplo, formulaciones para verter o de aplicación puntual, y se hace referencia a la patente de Estados Unidos n.º 6.426.333, concedida el 30 de julio de 2002 y a la patente de Estados Unidos n.º 6.482.425, concedida el 35 17 de marzo de 1999, titulada **FORMULACIONES DE APLICACIÓN PUNTUAL PARA LA LUCHA CONTRA PARÁSITOS** y la patente de Estados Unidos n.º 6.413.542, concedida el 29 de noviembre de 1999, titulada **MÉTODOS Y SOLUCIONES DÉRMICAS DIRECTAS ANTIPARÁSITOS DE APLICACIÓN PUNTUAL PARA EL TRATAMIENTO, LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LA MIASIS**. Otras formulaciones para verter o de aplicación 40 puntual se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.685.954, presentada el 17 de enero de 2002, titulada **COMBINACIÓN INSECTICIDA PARA CONTROLAR PULGAS DE MAMÍFEROS, EN PARTICULAR PULGAS EN PERROS Y GATOS**.

[0004] Un área importante en la ciencia veterinaria es el control de los endo y ectoparásitos en animales de 45 sangre caliente, tales como animales equinos y animales domésticos, tales como gatos y perros. Las infecciones de parásitos, incluyendo cestodos y nematodos, se producen comúnmente en animales como caballos, burros, mulas, cebras, perros y gatos. En la técnica se han desarrollado diversas clases de agentes antihelmínticos para controlar estas infecciones; véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 3.993.682 y 4.032.655, que describen fenilguanidinas como agentes antihelmínticos. Además, la técnica reconoce que es ventajoso administrar combinaciones de dos o más clases diferentes de agentes antihelmínticos con el fin de mejorar el espectro de actividad; véase, por ejemplo, la 50 divulgación de productos para el Parasiticida-10 de RM®, una pasta antihelmíntica que incluye febantel y praziquantel.

[0005] Los compuestos antihelmínticos macrólidos son conocidos en la técnica para el tratamiento de 55 infecciones de endo y ectoparásitos en animales de sangre caliente y aves. Los compuestos que pertenecen a esta clase de agentes incluyen la serie de compuestos de avermectina y milbemicina. Estos compuestos son agentes antiparasitarios potentes contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Las avermectinas y milbemicinas

comparten el mismo anillo de lactona macrocíclico común de 16 miembros; sin embargo, las milbemicinas no poseen el sustituyente disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Además de tratar insectos parásitos, las avermectinas y milbemicinas se utilizan para tratar los endoparásitos, por ejemplo, infecciones por gusanos redondos, en animales de sangre caliente.

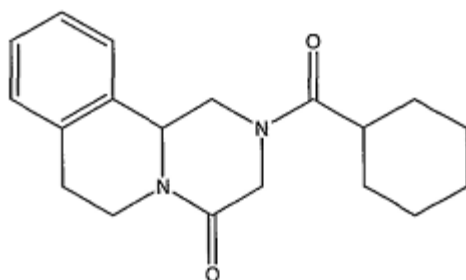
5

[0006] La serie de compuestos de avermectina y milbemicina, o bien son productos naturales o son derivados semisintéticos. Las avermectinas de producto natural se describen en la patente de Estados Unidos 4.310.519 de Albers-Schonberg, et al., y los compuestos de avermectina 22,23-dihidro se describen en Chabala, et al., patente de Estados Unidos 4.199.569. Para una discusión general de las avermectinas, que incluyen una discusión de sus usos en humanos y animales, véase "Ivermectin and Abamectin" W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989). Las milbemicinas de origen natural se describen en Aoki et al., patente de Estados Unidos 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index", 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). 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, la patente de Estados Unidos 4.963.582, la patente de Estados Unidos 4.855.317, la patente de Estados Unidos 4.871.719, la patente de Estados Unidos 4.874.749, la patente de Estados Unidos 4.427.663, la patente de Estados Unidos 4.310.519, la patente de Estados Unidos 4.199.569, la patente de Estados Unidos 5.055.596, la patente de Estados Unidos 4.973.711, la patente de Estados Unidos 4.978.677 y la patente de Estados Unidos 4.920.148. Todos estos documentos se incorporan aquí como referencia.

20

[0007] Las avermectinas y las milbemicinas son ineficaces contra cestodos, tales como las tenias, que también son un parásito común en animales de sangre caliente (véase, la patente de Estados Unidos 6.207.179). Por otra parte, el equinococo en animales de compañía también es muy importante debido al potencial zoonótico para provocar hidatidosis alveolar en los seres humanos. De particular importancia en la industria es el tratamiento de las tenias equinas, en general, y de la Anoplacephala perfoliata, en particular (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.207.179 o la patente de Estados Unidos 5.824.653). Con el fin de tratar las infecciones por cestodos (y trematodos) en animales de sangre caliente, es sabido, se administran derivados de 2-acilo-4-oxo-pirazino-isoquinolina (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.001.441), compuestos tipo pirantel o compuestos tipos morantel al animal. Un compuesto de estos, que se suele utilizar para tratar las infecciones por cestodos y trematodos es el praziquantel, que tiene la siguiente estructura:

30



[0008] En la técnica se conocen diversos métodos de formulación de formulaciones antiparasitarias. Estas incluyen las formulaciones orales, los cebos, los suplementos alimenticios, los polvos, los champús, etc. Como se mencionó anteriormente, a menudo es beneficioso administrar una formulación que contenga una combinación de dos o más antihelmínticos, que poseen una acción diferente, con el fin de obtener una composición con un amplio espectro de actividad. Además, la combinación permite al usuario administrar una formulación en lugar de dos o más formulaciones diferentes al animal. Las formulaciones que administran una combinación de dos o más antihelmínticos son conocidas en la técnica. Estas formulaciones se pueden presentar en forma de soluciones, suspensiones, pastas, enjuagues orales o formulaciones de aplicación puntual (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.165.987 de Harvey o la patente de Estados Unidos 6.340.672 de Mihalik). Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.468.390 de Kitano o la patente de Estados Unidos 5.824.653 de Beury et al. describen composiciones antihelmínticas orales para el tratamiento de infecciones por nematodos y cestodos en animales, tales como caballos, que comprenden un compuesto de avermectina o milbemicina y un compuesto de isoquinolina, como praziquantel, en animales. La patente

45

de Estados Unidos 6.207.179 de Mihalik describe formulaciones orales antihelmínticas de pasta donde la avermectina o milbemicina se disuelve en un líquido no acuoso y el morantel o el pirantel, compuestos que según se dice en la técnica son mucho menos eficaces en el tratamiento de infecciones de tenia que el praziquantel están en suspensión en el líquido. Estas patentes anteriores no describen una formulación donde tanto el praziquantel como la avermectina o la milbemicina se disuelven en un disolvente y se administran a los animales por vía tópica. La patente de Estados Unidos 6.165.987 describe formulaciones orales o formulaciones antihelmínticas inyectables que contienen praziquantel y al menos una avermectina o milbemicina disuelta en un compuesto de éster o de tipo éster, como el glicerol formal, el alcohol de bencilo y el N-metil-2-pirrolidona, que pueden ser líquidos, pastas o enjuagues; la cantidad de praziquantel administrada al animal es siempre a una dosis de más que 2,0 mg por kg de peso corporal.

[0009] Las formulaciones tópicas para agentes antihelmínticos también se conocen en la técnica. Estas formulaciones incluyen composiciones para las aplicaciones tópicas localizadas de formulaciones antiparasitarias, tales como soluciones para verter y de aplicación puntual. Un ejemplo de una de estas formulaciones para el fipronil se recoge en la solicitud pendiente 08/933.016, incorporada aquí como referencia. .

[0010] Las formulaciones de aplicación puntual son bien conocidas en la técnica por la liberación por vía tópica de un agente antiparasitario en un área limitada del huésped. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.045.536 describe dichas formulaciones para ectoparásitos. Por otra parte, se conoce generalmente en la técnica para formular los derivados de avermectina y milbemicina como formulaciones de aplicación puntual. Véase, p.ej. la patente de Estados Unidos 5.045.536; EP 677.054; la patente de Estados Unidos 5.733.877; la patente de Estados Unidos 5.677.332; la patente de Estados Unidos 5.556.868 y la patente de Estados Unidos 5.723.488. Sin embargo, tal y como se trata en la patente de Estados Unidos 5.045.536, un gran número de sistemas de disolventes descritos en la técnica proporcionar formulaciones para la aplicación tópica localizada que causan irritación o toxicidad para el huésped. Por lo tanto, se necesitan en la técnica formulaciones con más efecto y menos irritantes o tóxicas, así como formulaciones tópicas que tratan tanto las infecciones por nematodos como por cestodos en animales.

[0011] La patente de Estados Unidos 4.988.696 proporciona un método de tratamiento de parásitos en gatos mediante la aplicación por vía dérmica del praziquantel al gato. La patente de Estados Unidos 6.159.932 proporciona composiciones endoparasiticidas tópicas que comprenden una lactona macrocíclica con un desipéptido cíclico, opcionalmente en presencia de praziquantel o epsiprantel. La inclusión del praziquantel o epsiprantel se dice que aumenta la acción de los desipéptidos cíclicos, compuestos que no se contemplan en la presente invención. La patente de Estados Unidos 6.340.672 proporciona para formulación parasiticida para verter que comprende, entre otras cosas, praziquantel y avermectina; las formulaciones comprenden una mezcla de un disolvente de pirrolidona y al menos un disolvente, como éter monobutílico de dietilenglicol o benzoato de bencilo, que se dice que forma una solución de disolvente con agentes activos. El disolvente no acuoso empleado en la presente invención excluye la presencia de mezclas de disolventes que puede contener un disolvente de pirrolidona.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

[0012] Esta invención proporciona, entre otras cosas, las formulaciones tópicas que comprenden

a) una combinación farmacéuticamente activa que consta de eprinomectina y al menos un compuesto seleccionado del grupo formado por praziquantel, morantel y pirantel;

b) un agente espesante seleccionado de povidona, maltodextrina, polydextrato, dextratos, carboxipolimetileno, polietilenglicoles y celulosas como celulosa de hidroxipropilo;

c) un disolvente no acuoso o una mezcla de disolventes seleccionados del grupo que consiste en isopropanol, polietilenglicol, triglicéridos caprílicos/cápricos C₈-C₁₀, alcohol de bencilo, glicofurol, N,N-dimetilacetamida, isosorbida de dimetilo, dietilenglicol monoetil éter y el producto de la alcoholisis/esterificación del aceite de albaricoque y PEG 300; y

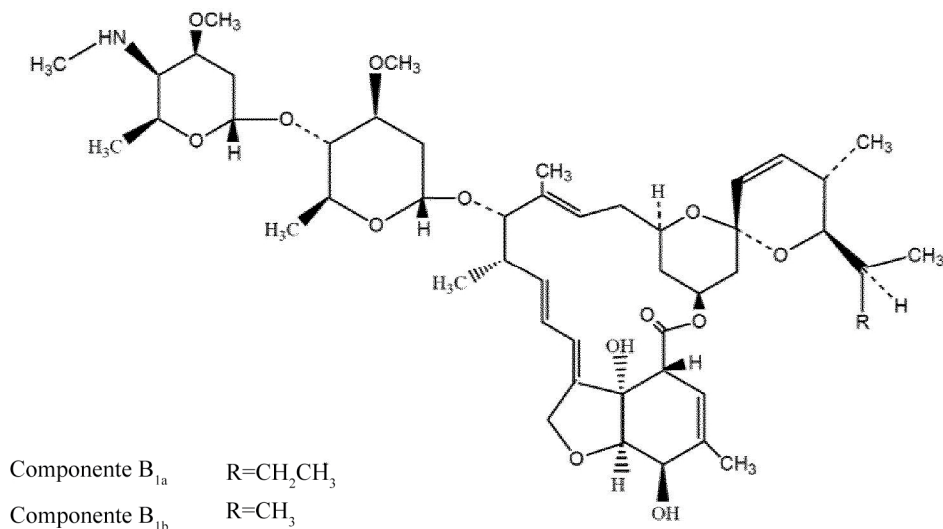
d) opcionalmente, un antioxidante, un colorante, un estabilizador de acidificación, un opacificante, un conservante, un potenciador de la penetración y un inhibidor de la cristalización, donde la combinación farmacéuticamente activo se disuelve en el disolvente no acuoso y cuando el disolvente no acuoso es una mezcla de disolventes, la mezcla no contiene un disolvente de pirrolidona.

[0013] Además, esta invención proporciona composiciones para verter y de aplicación puntual tales como

enjuagues. Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y se recogen en la siguiente descripción detallada. En esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, los términos tales como "que comprende", "comprende", "consiste esencialmente en", "que consiste esencialmente en", y similares, tendrán el significado que se les atribuye en la jurisprudencia sobre patentes de Estados Unidos. Los términos "comprende" y "que comprende" son abiertos y permiten la inclusión de pasos o ingredientes adicionales. Que la invención realizada descrita como aquí es sorprendente, inesperada y no evidente.

DESCRIPCION DETALLADA

- 10 **[0014]** Esta invención proporciona formulaciones tópicas que comprenden:
- a) una combinación farmacéuticamente activa que consta de eprinomectina y al menos un compuesto seleccionado del grupo formado por praziquantel, morantel y pirantel;
 - b) un agente espesante seleccionado de povidona, maltodextrina, polydextrato, dextratos, carboxipolimetileno, polietilenglicoles y celulosas como celulosa de hidroxipropilo;
 - 15 c) un disolvente no acuoso o una mezcla de disolventes seleccionados del grupo que consiste en isopropanol, polietilenglicol, triglicéridos caprílicos/cápricos C₈-C₁₀, alcohol de bencilo, glicofurool, N,N-dimetilacetamida, isosorbida de dimetilo, dietilenglicol monoetil éter y el producto de la alcoholisis/esterificación del aceite de albaricoque y PEG 300; y
 - 20 d) opcionalmente, un antioxidante, un colorante, un estabilizador de acidificación, un opacificante, un conservante, un potenciador de la penetración y un inhibidor de la cristalización, donde la combinación farmacéuticamente activo se disuelve en el disolvente no acuoso y cuando el disolvente no acuoso es una mezcla de disolventes, la mezcla no contiene un disolvente de pirrolidona.
- 25 **[0015]** El término "disolvente de pirrolidona" incluye N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,5-dimetil-2-pirrolidona, 3,3-dimetil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-etoxi-2 pirrolidona, N-etileno-2-pirrolidona, 1-pirrolidona o cualquier combinación de los mismos.
- 30 **[0016]** En una realización, la formulación tópica no contienen otras sustancias farmacéuticamente activas.
- [0017]** Las formulaciones tópicas preferidas son formulaciones tópicas para verter y de aplicación puntual; las formulaciones para verter incluyen los enjuagues.
- 35 **[0018]** Las formulaciones tópicas de la invención proporcionan la combinación de al menos dos agentes antihelmínticos diferentes, uno de los cuales es la eprinomectina. Los intervalos preferidos para las cantidades de eprinomectina incluyen desde aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,5%. Los segundos agentes antihelmínticos son los que son útiles contra las tenias. Estos compuestos incluyen, además de praziquantel y sus compuestos relacionados, agentes antihelmínticos tales como morantel y pirantel (véase la patente del Reino Unido 1.120.587 para una descripción del morantel y su preparación y la patente de Estados Unidos 3.502.661 para una descripción del pyrantel y sus compuestos relacionados). Los intervalos preferidos de cantidades para estos compuestos incluyen desde aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%.
- 40 **[0019]** La eprinomectina tiene la siguiente estructura:



La patente de Estados Unidos 4.874.749 da a conocer este compuesto y su preparación.

- 5 **[0020]** Esta aplicación contempla todas las formas de sales de ácido o base veterinaria o farmacéuticamente aceptables de los compuestos antihelmínticos, en su caso. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos veterinaria o farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como hidrácidos halogenados, tales como los ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos ácidos grasos, ácidos tricarbónicos, ácidos dicarbónicos, ácidos carboxílicos aromáticos, alicíclicos y alifáticos veterinaria o farmacéuticamente aceptables. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, que están opcionalmente sustituidos por halógenos o grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácidos alfa-hidroxi, como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metano sulfónico y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarbónicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarbónico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos aromáticos o alifáticos saturados o no saturados veterinaria o farmacéuticamente 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 linolénico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico, y ácido lactobiónico.

25 **[0021]** El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas veterinaria o farmacéuticamente aceptables. Dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales amina heterocíclica e hidrocarbilo común, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfina y piperidina.

30 **[0022]** Los derivados de éster y amida de estos compuestos, en su caso, también se contemplan. Los compuestos específicos que pertenecen a esta clase de agentes antiparasitarios macrólidos son bien conocidos por los expertos en esta técnica.

[0023] En una realización, los disolventes previstos en las formulaciones de la invención son aquellos disolventes polares que disolverán tanto el primer agente antihelmíntico como el segundo compuesto antihelmíntico macrólido.

35 **[0024]** En otra realización, un par de disolventes, es decir, una mezcla de dos disolventes uno de los cuales disuelve la lactona macrocíclica y el segundo de los cuales disuelve los agentes antihelmínticos usados para formar las soluciones. Los disolventes que se pueden utilizar en pares de disolventes incluyen isopropanol, propilenglicol,

polietilenglicol, Miglyol[®] 840 (propilenglicol dicaprilato/dicaprato [CAS 68 583-51-7]), alcohol de bencilo, glicofuro, N,N-dimetilacetamida, isosorbida de dimetilo, dietilenglicol monoetil éter y el producto de alcoholisis/esterificación del aceite de albaricoque y PEG 300 (Labrafil[®] M1944 CS). Los pares de disolventes especialmente preferidos incluyen Labrafil[®] M1944 CS/isopropanol; propilenglicol/isopropanol/glicerol formal; dimetilacetamida/isopropanol; 5 dimetilacetamida/Miglyol[®]; isopropanol/isosorbida de dimetilo; o Miglyol[®]/isosorbida de dimetilo.

[0025] Los espesantes contemplados por esta invención son bien conocidos para un profesional de la técnica. Los compuestos que funcionan como agentes espesantes incluyen, por ejemplo, povidona, maltodextrina, polydextrato, EMDEX (dextratos), carboxipolimetileno (Carbomer[®]), polietilenglicol y celulosas, tales como 10 hidroxipropil celulosas. Un espesante especialmente preferido es la povidona. Los espesantes pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25%.

[0026] Los opacificantes se pueden añadir para absorber y / o reflejar cierta luz y/o energía de ciertas longitudes de onda y por lo tanto pueden mejorar la estabilidad de las formulaciones. Los opacificantes incluyen, por ejemplo, 15 óxido de zinc o dióxido de titanio y puede estar presentes en cantidades de aproximadamente el 0,5 al 2,5%. Se prefiere especialmente el dióxido de titanio. Estos compuestos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

[0027] Además, las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservantes o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la 20 formulación. Antioxidantes tales como tocoferol alfa, ácido ascórbico, palmitato de ascoyl, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), monotioglicerol y similares, se puede añadir a la presente formulación. Los antioxidantes se añaden generalmente a la formulación en cantidades de entre aproximadamente el 0,01 a 5 aproximadamente el 2,0%, en función del peso total de la formulación, prefiriéndose especialmente entre aproximadamente el 0,05 a 25 aproximadamente el 1,0%. Conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se utilizan convenientemente en las formulaciones en cantidades que varían entre aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2,0%, prefiriéndose especialmente entre aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 1,0%. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, 30 alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y similares. Los intervalos preferidos para estos compuestos incluyen desde aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5%.

[0028] Los colorantes se pueden añadir a las formulaciones de la invención. Los colorantes contemplados en 35 la presente invención son los comúnmente conocidos en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, colorantes, una laca de aluminio, caramelo, colorantes sobre la base de óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Especialmente preferidos son los tintes orgánicos y el dióxido de titanio. Los intervalos preferidos incluyen desde aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25%.

40 **[0029]** También se contemplan compuestos que acidifican la formulación. Una vez más, los compuestos acidificantes y su uso para reducir el pH de una formulación son bien conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de dichos estabilizadores acidificantes incluyen, pero no se limitan a los compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido málico, ácido isoascórbico, clorhidrato de cisteína, diclorhidrato de cisteína, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido sórbico, clorhidrato de glicina, clorhidrato de arginina, clorhidrato succínico, 45 ácido succínico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, gluconodelta-lactona y similares. En una realización de la presente invención, el pH oscila para el producto formulado, cuando se dispersa en 100 ml de agua purificada es un pH de aproximadamente entre 4,0 y 6,5. Los agentes quelantes pueden incluir EDTA, dietanolamina y trietanolamina.

50 **[0030]** Las formulaciones tópicas de la invención también pueden contener potenciadores de la penetración, tales como dimetilacetamida, Transcutol[®], DMSO o isorbida de dimetilo, o agentes quelantes. Los potenciadores de la penetración se utilizan en pequeñas cantidades, cantidades que son de tal cantidad que no se disolverán ambos activos.

55 **[0031]** Las formulaciones de la invención se pueden administrar a animales de sangre caliente y aves. Los

animales de sangre caliente incluyen, por ejemplo, todos los rumiantes, equinos, caninos y felinos. Especialmente preferidas son las vacas, ovejas, cerdos, perros, gatos, caballos y similares. La cantidad de cada uno de los compuestos antihelmínticos es bien conocida para un experto en la técnica. Las cantidades preferidas de praziquantel incluyen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del animal, con un intervalo de aproximadamente 2 mg/kg o 2,5 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal, siendo preferido, de entre 7,5 mg/kg a 10 mg/kg. Una cantidad más especialmente preferida es de aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal del animal. Los intervalos preferidos para los compuestos macrólidos antihelmínticos incluyen, por ejemplo de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal del animal, con los intervalos de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y siendo preferido de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/kg.

[0032] Las formulaciones tópicas se pueden usar para tratar un número de infecciones de ecto- y endoparásitos. La determinación de un protocolo de tratamiento para una infección de un parásito o parásitos específicos sería correcta dentro del nivel de habilidad del experto en la técnica veterinaria.

[0033] La administración de la formulación de la invención se puede realizar de forma intermitente en el tiempo y se puede administrar de forma diaria, semanal, quincenal, mensual, bimensual, trimestral o incluso durante un período prolongado de tiempo. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores tales como el parásito(s) que está siendo tratado, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el entorno en el que reside. Es correcto dentro del nivel de habilidad del experto determinar un periodo de administración específico para una situación particular. Esta descripción contempla un método para combatir de forma permanente un parásito en un entorno en el que el animal está 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 se realice mensualmente en perros y gatos.

[0034] Los inhibidores de la cristalización que se pueden usar en la invención incluyen:

- polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, polividona, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros,
- agentes 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 sulfato de cetilo de sodio; dodecylbencenosulfonato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados del aceite de coco,
- agentes tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, donde los radicales R son idénticos o diferentes opcionalmente de los radicales de hidrocarbano hidroxilados y Y es un anión de un ácido fuerte, como haluro, sulfato y aniones de sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
- sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, donde los radicales R son idénticos o diferentes opcionalmente de los radicales hidrocarbonados hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
- agentes tensioactivos no iónicos, como opcionalmente ésteres polioxietilenados de sorbitán, en particular 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 de óxido de propileno,
- agentes tensioactivos anfóteros, tales como compuestos sustituidos de lauril de betaína,
- o preferiblemente una mezcla de al menos dos de los compuestos enumerados anteriormente.

[0035] En una realización particularmente preferida, se utilizará un par inhibidor de la cristalización. Dichos pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente tensioactivo. Estos agentes se pueden seleccionar en particular de los compuestos mencionados anteriormente como inhibidor de la cristalización.

[0036] Los agentes formadores de película particularmente preferidos de tipo polimérico incluyen:

55

- las diferentes calidades de polivinilpirrolidona,
- los alcoholes de polivinilo, y
- los copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

5 **[0037]** Se prefieren especialmente agentes activos de superficie, incluyen los preparados de agentes tensioactivos no iónicos, preferiblemente ésteres polioxietilenados de sorbitán y, en particular, los diversos grados de polisorbato, por ejemplo Polisorbato 80.

10 **[0038]** El agente formador de película y el agente tensioactivo, en particular, se pueden incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otros lugares.

15 **[0039]** Así pues, el par constituido asegura, de una manera notable, los objetivos de la ausencia de cristalización en la capa y de mantenimiento de la apariencia estética de la piel, es decir sin una tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

20 **[0040]** 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 ellos.

25 **[0041]** Los adyuvantes de formulación mencionados anteriormente son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes como se define anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y luego agregar los otros ingredientes o adyuvantes.

30 **[0042]** Las formulaciones para verter o de aplicación puntual se depositan sobre la piel, esto es generalmente una aplicación localizada sobre un área superficial de menos de 10 cm², especialmente entre 5 y 10 cm², en particular en dos puntos, y preferiblemente localizada entre los hombros de los animales. 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 perros, en función del peso del animal.

EJEMPLOS

35 **[0043]** La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, y, se tendrá una mejor comprensión de la presente invención y de sus muchas ventajas con el siguiente ejemplo, dado a modo de ilustración.

Ejemplo 1

40 **[0044]** Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Función	%
Eprinomectina	Activo	0,034 p/v
Praziquantel	Activo	11,36 p/v
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0,01 p/v
Povidona K-30	Espesante	2,0 p/v
Propilenglicol	Disolvente	qs 100 v/v

45 se preparó disolviendo en secuencia mientras se agitaban povidona, BHT y eprinomectina en 90 ml de propilenglicol. A continuación, mientras se agitaba, se añadió praziquantel a la solución y se calentó hasta que se disolvió el praziquantel. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó al volumen con propilenglicol.

Ejemplo 2

[0045] Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Función	%
Eprinomectina	Activo	0,030 p/v
Praziquantel	Activo	10,0 w/v
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0,01 p/v
Povidona K-30	Espesante	2,0 p/v
Glicerol formal	Disolvente	15,0 v/v
Propilenglicol	Disolvente	qs 100 v/v

se preparó disolviendo en secuencia mientras se agitaban povidona, BHT y eprinomectina en 15 ml de glicerol formil y 5 y 65 ml de propilenglicol. A continuación, el praziquantel se añadió a la solución y se calentó hasta que se disolvió. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el volumen se ajustó mediante la adición de propilenglicol.

Ejemplo 3

10 **[0046]** Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Función	%
Eprinomectina	Activo	0,030 p/v
Praziquantel	Activo	10,0 p/v
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0,01 p/v
Povidona K-30	Espesante	2,0 p/v
Alcohol bencílico	Disolvente	15,0 v/v
Propilenglicol	Disolvente	qs 100 v/v

se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2.

15 Ejemplo 4

[0047] Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Función	%
Eprinomectina	Activo	0,030 p/v
Praziquantel	Activo	10,0 p/v
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0,01 p/v
Povidona K-30	Espesante	2,0 p/v
Glicerol formal	Disolvente	15,0 v/v
Propilenglicol	Disolvente	qs 100 v/v

20 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2.

Ejemplo 5

25 **[0048]** Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Función	% p/v
Eprinomectina	Activo	0,030
Praziquantel	Activo	10,0
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0,01
Povidona K-30	Espesante	2,0
Alcohol bencílico	Disolvente	100

se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1.

Ejemplo 6

[0049] Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

5

Ingredientes	Función	%
Eprinomectina	Activo	0,030 p/v
Praziquantel	Activo	10,0 p/v
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0,01 p/v
Povidona K-30	Espesante	2,0 p/v
Glicerol formal	Disolvente	qs 100 v/v

se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1.

Ejemplo 7

10

[0050] Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Función	% p/v
Eprinomectina	Activo	0,050
Praziquantel	Activo	5,0
Labrafil® M1944CS	Disolvente	54,1
Isopropanol	Disolvente	38,6
BHA	Antioxidante	0,01
Dimetilacetamida	Potenciador de la penetración	3
Polividona (Kollidon® 17)	Espesante	2

15 se prepara añadiendo juntos Labrafil® M1944CS e isopropanol y mezclando el disolvente. A continuación, se añade BHA y se disuelve, seguido de Kollidon® 17. Se añade praziquantel y se disuelve. Se añade eprinomectina y se disuelve. Se añade dimetilacetamida y se diluye con etanol. Referencia

Ejemplo 8

20 **[0051]** Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Función	% p/v
Eprinomectina	Activo	0,030
Praziquantel	Activo	8,5
BHT	Antioxidante	0,01
Glicerol formal	Disolvente	30
Isopropanol	Disolvente	20
Propilenglicol	Disolvente	QS 100

25 se prepara a temperatura ambiente mediante la adición de BHT al glicerol formal, a continuación, se disuelve praziquantel y eprinomectina. A continuación, se añade isopropanol y luego se diluye con propilenglicol.

Ejemplo 9

[0052] Una formulación tópica con la siguiente composición:

Ingredientes	Función	% p/v
Eprinomectina	Activo	0,030
Praziquantel	Activo	6,0

Isopropanol	Disolvente	50
Dimetilacetamida	Disolvente	40
BHA	Antioxidante	0,01
Polividona (Kollidon® 17 o Kollidon® VA 640)	Espesante	20
Isopropanol	Disolvente	QS 100

se prepara mediante la adición de BHA y polividona a 50 ml de isopropanol y se disuelve. Se añade la eprinomectina y se disuelve. A continuación, se añaden 40 ml de dimetilacetamida y se añade el praziquantel. La solución se diluye luego con isopropanol.

5

Ejemplo de referencia 10

[0053]

Ingredientes	Función	% p/v
Eprinomectina	Activo	0,030
Praziquantel	Activo	6,0
Miglyol® 840	Disolvente	50
Dimetilacetamida	Disolvente	40
BHA	Antioxidante	0,01
Miglyol® 840	Disolvente	QS 100

10

[0054] Una formulación tópica con la siguiente composición:

se prepara mediante la disolución de BHA en 50 ml de Miglyol® 840, a continuación, se añade eprinomectina mezclando hasta que se disuelve. A continuación, se añaden 40 ml de dimetilacetamida tras la adición de praziquantel y se mezcla hasta que se disuelve. Se diluye con Miglyol® en 100 ml.

15

Ejemplo de referencia 11

[0055] Una formulación tópica que tiene la siguiente composición:

20

Ingredientes	Función	% p/v
Eprinomectina	Activo	0,030
Praziquantel	Activo	10,0
Isosorbida de dimetilo	Disolvente	43
Isopropanol	Disolvente	40
Isopropanol	Disolvente	QS 100

se prepara mediante la disolución de eprinomectina en 40 ml de isopropanol; a continuación, se añade la isosorbida de dimetilo y luego se mezcla el praziquantel hasta que se disuelve y se diluye con isopropanol en 100 ml.

25 Ejemplo de referencia 12

[0056] Una formulación tópica con la siguiente composición:

Ingredientes	Función	% p/v
Eprinomectina	Activo	0,030
Praziquantel	Activo	6,0
Isosorbida de dimetilo	Disolvente	40
Propilenglicol	Disolvente	40
Propilenglicol	Disolvente	QS 100

se prepara mediante la disolución de eprinomectina en 40 ml de propilenglicol, añadiendo, a continuación, isosorbida de dimetilo y luego praziquantel y mezclándolo hasta disolverlo. Se diluye con propilenglicol en 100 ml.

Ejemplo de referencia 13

5

[0057]

Ingredientes	Función	% w/v
Eprinomectina	Activo	0,030
praziquantel	Activo	10,0%
Isosorbida de dimetilo	Disolvente	46% v/v
Propilenglicol	Disolvente	40% v/v
Propilenglicol	Disolvente	QS 100 con propilenglicol

se prepara mediante la disolución de eprinomectina en propilenglicol, añadiendo isosorbida de dimetilo y, a continuación, praziquantel, mezclando hasta que se disuelve. Se diluye con propilenglicol en 100 ml.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica que comprende
 - 5 a) una combinación farmacéuticamente activa que consta de eprinomectina y al menos un compuesto seleccionado del grupo formado por praziquantel, morantel y pirantel;
 - b) un agente espesante seleccionado de povidona, maltodextrina, polydextrato, dextratos, carboxipolimetileno, polietilenglicoles y celulosas como celulosas de hidroxipropilo;
 - c) un disolvente no acuoso o una mezcla de disolventes seleccionados del grupo que consiste en isopropanol, polietilenglicol, triglicéridos caprílicos/cápricos C₈-C₁₀, alcohol de bencilo, glicofurol, N,N-dimetilacetamida, isosorbida de dimetilo, dietilenglicol monoetil éter y el producto de la alcoholólisis/esterificación del aceite de albaricoque y PEG 300; y
 - d) opcionalmente, un antioxidante, un colorante, un potenciador de la penetración, un agente quelante, un estabilizador acidificante, un opacificante, un conservante y / o un inhibidor de la cristalización

15 donde la combinación farmacéuticamente activa se disuelve en el disolvente no acuoso y cuando el disolvente no acuoso es una mezcla de disolventes, la mezcla no contiene un disolvente de pirrolidona.
2. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene un antioxidante,
- 20 3. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 1, que es una formulación para verter.
4. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 1, que es una formulación de aplicación puntual.
- 25 5. Una formulación tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde la formulación no contiene otras sustancias farmacéuticamente activas.
6. La formulación tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el antioxidante se selecciona de entre hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, monotioglicerol y galato de n-propilo.
- 30 7. La composición tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el agente espesante es povidona y el disolvente se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico y propilenglicol.
- 35 8. La formulación tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el antioxidante es hidroxitolueno butilado.
9. La formulación tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde la lactona macrocíclica es eprinomectina y el segundo compuesto es praziquantel.
- 40 10. La formulación tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde,
 - El antioxidante se selecciona del grupo que consiste en alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, galato de n-propilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol;
 - El colorante es colorante, una laca de aluminio, caramelo y colorante sobre la base de óxido de hierro;
 - El conservante es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, hronopol, butilparabeno, centrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, emidurea, metilparabeno, propilparabeno, fenol, fenoxietanol, feniletilo, alcohol, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico y timerosal.
- 55 11. Una formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende además 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, polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, polividona, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa y derivados acrílicos o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

5

12. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 11, donde

- El tensioactivo aniónico es estearatos alcalinos, abietato de sodio; sulfatos de alquilo; dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y ácidos grasos;

10 - El tensioactivo catiónico son sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ donde los radicales R independientemente son radicales hidrocarbonados, opcionalmente hidroxilados, e Y^- es un anión de un ácido fuerte;

- La sal de amina es una sal de amina de $N^+R'R''R'''R''''$ donde los radicales R independientemente son opcionalmente radicales hidrocarbonados hidroxilados;

15 - El tensioactivo no iónico es opcionalmente ésteres de sorbitán polioxietilenado, éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y

- El tensioactivo anfótero es un compuesto de betaína con lauril sustituido.

20 13. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el inhibidor de la cristalización es un sistema inhibidor de la cristalización que comprende un agente formador de película polimérico y un tensioactivo.

14. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el agente formador de película polimérico es polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo o un copolímero de acetato de vinilo y polivinilpirrolidona y el

25 tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

15. La formulación tópica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el sistema inhibidor de la cristalización es una mezcla de mono-oleato de sorbitán de polivinilpirrolidona y polioxietileno (20).