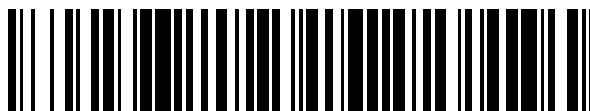


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 155**

51 Int. Cl.:

A01N 43/22 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A01P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2010** **PCT/US2010/038768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010** **WO10148053**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010** **E 10727315 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 2442646**

54 Título: **Procedimientos y formulaciones ectoparasiticidas**

30 Prioridad:

19.06.2009 US 218502 P

18.11.2009 US 262256 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2018

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

MEYER, JEFFERY, ALAN;
WHITE, WILLIAM, HUNTER y
WINKLE, JOSEPH, RAYMOND

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 658 155 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).

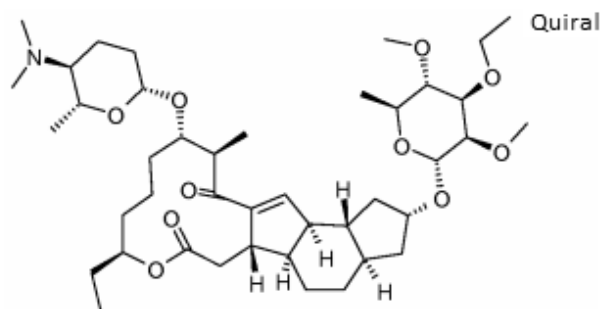
DESCRIPCIÓN

Procedimientos y formulaciones ectoparasiticidas

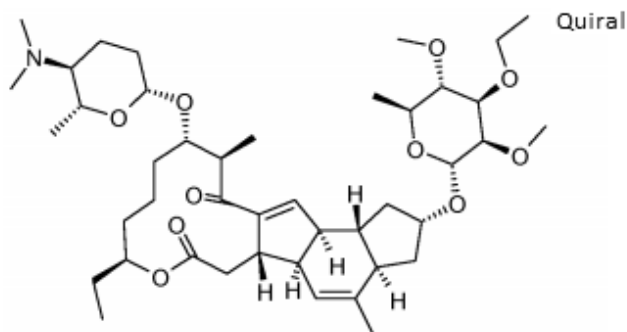
Los ectoparásitos tales como pulgas, piojos, moscas azules, mosquitos, garrapatas y ácaros son problemáticos para el hombre y el animal por igual. Tales plagas afectan seriamente la productividad en la industria animal domesticada al reducir el aumento de peso, lo que causa cuero, lana y carne de baja calidad y, en algunos casos, provoca la muerte. Los ectoparásitos también causan enfermedades y molestias en los animales de compañía. Los ectoparásitos son conocidos por portar bacterias y virus que son patógenos para los humanos. Las enfermedades que causan los ectoparásitos incluyen la malaria, la filariasis linfática, el tracoma, la tripanosomiasis y la ceguera de los ríos, por ejemplo.

Los esfuerzos para controlar los ectoparásitos han incluido el uso de insecticidas y pesticidas. Por ejemplo, las espinosinas, que son productos de fermentación derivados naturalmente, se han empleado como ectoparasiticidas en animales y humanos. (Snyder, US 6,063,771 and US 6,664,237; Kassebaum et al., US 6,933,318; and Janssen et al., 7,030,095).

Los derivados de espinosinas se han empleado en aplicaciones agrícolas. (DeAmicis et al., US 6,001,981). Spinetoram es el nombre común para una mezcla de 25-90 %, preferiblemente 50-90 % (2R, 3aR, 5aR, 5bS, 9S, 13S, 14R, 16aS, 16bR) -2- (6-desoxi-3-O- etil-2,4-di-O-meti-1-alfa-L-mannopiranosiloxi) -13 - [(2R, 5S, 6R) -5- (dimetilamino) tetrahidro-6-metilpiran-2-iloxi] -9-etil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-- hexadecahidro-14-metil-1H-como-indaceno [3,2-d] oxaciclododecina-7,15-diona (denominado como "dihidro-Et-J", fórmula I a continuación), y 10-75 %, preferiblemente 10-50 % (2R,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bS) -2- (6-desoxi-3-O-etil-2,4-di-O-meti-1-alfa.-L-manopiranosiloxi) -13 - [(2R, 5S, 6R) -5- (dimetilamino) tetrahidro - 6-metilpiran-2-iloxi] -9-etil-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b -tet-radecahidro-4,14-dimetil-1H-as-indaceno [3,2-o] oxaciclododecina-7,15-diona (denominado "Et-L", fórmula II a continuación).



Fórmula I



Fórmula II

(Podhorez et al., Documento US 2008/0108800A1). Se describe que Spinetoram proporciona un control de larga duración de un amplio espectro de plagas de insectos en una variedad de cultivos (Dow AgroSciences Spinetoram Technical Bulletin, noviembre de 2006). Se ha informado que spinetoram se ha registrado en Nueva Zelanda como insecticida en el mercado de las frutas pomáceas ("Dow AgroSciences Receives First Global Registration for Spinetoram Insecticide," Dow AgroSciences Newsroom, Corporate News, August 10, 2007).

Aunque el uso de espinosinas y otros insecticidas y pesticidas ha sido beneficioso, se necesitan formulaciones y procedimientos alternativos o mejorados. Las formulaciones y los procedimientos deseables no solo proporcionarían terapias alternativas, sino que también superarían al menos algunas limitaciones de las terapias actuales. Tales limitaciones incluyen toxicidad y seguridad, eficacia (potencia y duración) y problemas de resistencia. También impactan el uso beneficioso de los insecticidas y pesticidas los obstáculos de la administración, que incluyen el modo y la recurrencia de la administración. Por ejemplo, es deseable reducir la frecuencia de administración mientras se mantiene la eficacia, ya que la dosificación de animales a menudo es inconveniente y/o difícil. La presente invención abarca procedimientos y formulaciones ectoparasiticidas para uso en animales que proporcionan opciones alternativas para combatir infestaciones ectoparasitarias. Además, superan al menos algunas limitaciones en el uso de insecticidas y pesticidas actuales, particularmente en la provisión de un control tópico efectivo y seguro a largo plazo de los ectoparásitos. La invención proporciona una excelente velocidad de muerte y eficacias residuales.

La invención también proporciona procedimientos para controlar las infestaciones de pulgas de un perro o gato administrando por vía tópica una cantidad eficaz de spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho perro o gato. Otro aspecto de los procedimientos y formulaciones que usan spinetoram es la capacidad de proporcionar un control tópico prolongado de las infestaciones de ectoparásitos, disminuyendo así la recurrencia de la dosificación de un animal, tal como no más de cada una o dos semanas, o cada mes o más, así como eficacia inicial de derribo.

Para gatos, el animal preferiblemente tiene ocho semanas o más.

Un objetivo particular es *Ctenocephalides felis*.

"Controlar" se refiere a mejorar o eliminar una infestación actual, o prevenir una infestación, en un huésped animal.

"Por vía tópica" se define como que se aplica al área de la superficie exterior de un animal o ser humano, e incluye la piel o el cabello. Esto no incluye una aplicación sistémica no trivial, como la transdérmica.

"Cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de spinetoram, o una de sal del mismo, suficiente para controlar un ectoparásito, e incluye causar una reducción mensurable en la población de infestación de ectoparásitos. Este control puede ser el resultado de spinetoram o su conjugado o sal que ingresa al sistema de la plaga cuando se alimenta, o a través de una acción repelente debido a la presencia de spinetoram o su conjugado o sal del mismo. Los intervalos para spinetoram o una sal del mismo en los procedimientos varían desde más de 0,01 a 1000, deseablemente de 0,1 a 500, y más deseablemente de 10 a 350 mg/kg de peso del animal.

"Farmacéuticamente aceptable" como se usa en esta solicitud, por ejemplo, con referencia a sales y componentes de formulación tales como vehículos e ingredientes, incluye "veterinariamente aceptable" y "dermatológicamente aceptable", y por lo tanto incluye aplicaciones tanto a humanos como a animales.

Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, sales formadas por reacciones estándar con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácidos sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, cólico, pamoico, mícico, glutámico, canfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, fórmico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinámico y similares.

El término "vehículo" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto de los componentes activos en una formulación. La elección del vehículo dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del vehículo sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

El spinetoram y sus sales se pueden formular como composiciones farmacéuticas para administración tópica. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para hacer las mismas son conocidos en la técnica. El spinetoram o sus sales pueden estar presentes en las formulaciones en cantidades superiores a 0 % a 90 %, deseablemente de 0,1 % a 50 %, y más deseablemente de 1 % a 45 %, todos porcentajes en peso. Una formulación particular comprende aproximadamente 39,6 % de spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una base pura, siendo el resto de la formulación uno o más vehículos. Las presentes formulaciones también pueden contener otros ingredientes opcionales, tales como: antioxidantes, agentes reguladores, conservantes, agentes tensioactivos, agentes quelantes, humectantes, agentes miscibilizantes, compuestos absorbentes de UV o fotoestabilizadores, agentes modificadores de la viscosidad, agentes antimicrobianos, otros agentes activos, colorantes, perfumes, acondicionadores, desodorantes y diluyentes, excipientes o adyuvantes fisiológica o dermatológicamente aceptables. Tales agentes son conocidos en la técnica. Tales ingredientes opcionales pueden ser, por ejemplo: alcohol bencílico, de 30-65 %, y más normalmente 45-60 %, en peso; Dowanol DPM, de 0 a 15 %, y más

normalmente de 0 a 10 % en peso; y otros ingredientes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT) de 0 a 2 %, y más normalmente de 0,1 a 1,0 % en peso.

La administración de spinetoram o una de sal del mismo se puede administrar por vía tópica mediante cualquier aplicación apropiada. El compuesto y las formulaciones se pueden administrar por vía tópica a un animal mediante la aplicación directa o la difusión de la composición sobre la piel o el cabello. Las formulaciones se pueden aplicar mediante aplicación por unción dorsal, inmersión o mojado por aspersión, inyección con un rociador de mano o en una carrera, o como rociado de fondo o vertido. La administración puede ser diaria, semanal, quincenal o mensual, dependiendo de la gravedad de la infestación y la exposición a la plaga, por ejemplo. Si bien la administración mensual normalmente se prefiere en la mayoría de las situaciones, se debe entender que la eficacia residual suficiente después de la dosificación se extiende 5, 6, 7, 8 o 9 semanas o más en algunos casos. Como ejemplo, para *C. felis*, la eficacia residual del 90 % o más puede extenderse más de 9 semanas después de la dosificación.

Las formulaciones útiles en la presente invención implican formulaciones apropiadas para la aplicación tópica en la piel o el cabello, y se pueden preparar en una amplia variedad de tipos de productos. Estos incluyen, pero no se limitan a soluciones, aerosoles, lociones, cremas, geles, barras, ungüentos, pastas, enjuagues cremosos, champús y productos para el cuerpo.

Se evaluó Spinetoram usando bioensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad tópica. En muchos ensayos, se usó spinosad como un comparador o un control positivo histórico, mientras que otros estándares (fipronil, permetrina, imidacloprid) se emplearon. Spinetoram fue empleado tanto como técnico activo, así como en formulación.

Ensayo de contacto con pulgas (FCA)/pulga de gato: el material de prueba se formula en acetona a la concentración de exposición deseada y se realizan diluciones dobles para obtener un total de 10 niveles de prueba. Aproximadamente 0,05 ml de material formulado se dispensan en el fondo de un tubo de ensayo que contiene una pequeña cantidad de pelo de perro. La acetona se deja evaporar bajo una campana extractora durante la noche. Aproximadamente 10 pulgas gato adultas mixtas se anestesian usando dióxido de carbono y se dispensan en cada tubo. Los tubos se sellan con un tapón de plástico ventilado y se incuban a 27 °C y 75 - 80 % de humedad relativa. Después de 24 h, se enumeran las pulgas vivas/muertas. La regresión no lineal se usa para modelar la relación dosis-mortalidad y obtener datos de potencia relativa (LD₅₀) en comparación con los controles contemporáneos (acetona sola o fipronil).

La tabla 1 dada a continuación muestra el resumen de la caracterización *in vitro* de spinetoram (técnico) contra patrones.

Tabla 1.

Parásito	Compuesto	Potencia (EC ₅₀) ng/cm ²		CI del 95 % de EC ₅₀		Proporción de potencia Spinetoram: Spinosad	
		24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
Pulga de gato	Spinetoram	1,292	0,6238	0,4817 - 3,463	0,07643 - 5,091		
	Spinosad	3,084	1,500	1,806 - 5,266	0,8859 - 2,540		
	Permetrina	63,30	0,1580	3,306 - 121,2	0,0840 - 0,2971		
	Fipronil	43,56	22,18	37,20 - 51,01	18,62 - 26,41		
	Imidacloprid	11,59	7,737	6,083 - 22,08	6,753 - 8,866	2,4	2,4

En comparación con spinosad, spinetoram presenta una actividad insecticida significativamente mayor *in vitro* contra pulgas de gato adultas (2,4 veces más potente).

Primera evaluación de Spinetoram como unción dorsal tópica para el control de infestaciones de pulgas de gato. Se realizó un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de diversas dosis de spinetoram aplicadas por vía tópica para el control de pulgas (*C. felis*) en gatos. Veinte gatos fueron asignados en cuatro grupos de cinco gatos cada uno.

Las soluciones tópicas fueron:

A) spinetoram 202 mg/ml (teórico) en un vehículo de 50/50 p/p de etanol/miristato de isopropilo)

B) 205 mg/ml (teórico) de spinetoram en un vehículo de 87/13 p/p de alcohol bencílico/Dowanol DPM [di(propilenglicol) metil éter]

5 C) 198 mg/ml (teórico) de Spinetoram en un vehículo de 75/25 p/p de isopropanol/Dowanol DPM [di(propilenglicol) metiléter]

Controles de vehículo también fueron empleados. Las soluciones anteriores se dirigieron a una dosis puntual de aproximadamente 27 mg/kg. Cada animal en los tres grupos de tratamiento recibió la solución A, B o C, aplicada como unción dorsal tópica sobre la piel entre los omóplatos en el día 0.

10 Los animales se infestaron con pulgas en el día -8, -1, 5, 12, 28, 35 y 42. La actividad de precipitación se evaluó 24 horas después del tratamiento, mientras que la eficacia residual se evaluó aproximadamente 48 horas después de la reinfestación comenzando con la reinfestación del día 5

15 Las tres formulaciones proporcionaron una inhibición 100 % terapéutica (inicial) con un control residual del 100 % hasta el día 14. La eficacia residual se mantuvo superior al 95 % durante al menos un mes, y superior al 93 % durante más de un mes, para las tres formulaciones. La formulación B exhibió el período más largo de actividad residual con 99 % de eficacia hasta el día 37 y 90 % de eficacia hasta el día 44. Las formulaciones A y C cayeron por debajo del 90 % de eficacia en algún momento entre los días 37 y 44. Se esperan niveles de tratamiento de 40 a 50 mg/kg proporcionará 60 días o más de control residual contra infestaciones repetidas de pulgas en gatos.

20 Segunda evaluación de spinetoram como unción dorsal tópica para el control de infestaciones de pulgas de gato. Se realizó un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de diversas dosis de spinetoram aplicadas por vía tópica para el control de pulgas (*C. felis*) en gatos. Veintiocho gatos fueron asignados en siete grupos de cuatro gatos cada uno.

Las soluciones tópicas fueron:

1) spinetoram 42 % p/v (210 mg de spinetoram/0,5 ml de dosis)

2) spinetoram 20,5 % p/v (205 mg de spinetoram/1,0 ml de dosis)

25 3) control del placebo/vehículo

Cada fórmula se hizo en base a la formulación B descrita anteriormente (alcohol bencílico 87/13/Dowanol DPM).

Los grupos se trataron por vía tópica mediante aplicación local el día 0, de la siguiente manera:

Grupo	Solución	Proporción de dosis	Volumen de dosis (mL/gato)
1	# 3	1X	0,52
2	# 2	1X	1,04
3	# 1	0,8X	0,42
4	# 1	1X	0,52
5	# 1	1X	~0,52
6	# 1	1,2X	0,62
7	# 1	6X	3,0

30 El grupo siete recibió una segunda aplicación el día 30. Las soluciones se aplicaron a los volúmenes de dosis indicados para administrar aproximadamente 210 mg de spinetoram por gato a la tasa de tratamiento 1X, 168 mg por gato a la tasa de tratamiento 0,8X y 252 mg por gato a la tasa de tratamiento 1,2X.

Los animales se infestaron con pulgas el día -6, -1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 y 63. La eficacia de la pulga se evaluó aproximadamente 24 horas después del tratamiento en el día 1, y aproximadamente 24 horas después de la infestación en los días 9, 16, 23, 30, 37, 44, 51, 58 y 65.

Las soluciones de spinetoram lograron un control del 100 % dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento. Los grupos de dosis 1X (210 mg) mostraron un control del 100 % hasta el día 44 para la solución # 2 y hasta el día 65 para la solución # 1. Todos los tratamientos con spinetoram (0,8X - 168 mg, 1X - 210 mg y 1,2X - 252 mg) dieron como resultado una eficacia superior al 90 % hasta los 65 días posteriores al tratamiento.

- 5 Tercera evaluación de spinetoram como unción dorsal tópica para el control de infestaciones de pulgas de gato. Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de la velocidad de la muerte de spinetoram aplicado por vía tópica para el control de pulgas (*C. felis*) en gatos. Treinta y seis gatos fueron distribuidos uniformemente en seis grupos. Un grupo era un grupo sin tratamiento y sin vehículo. En los días del estudio -8 y -1, cada gato estaba infestado con aproximadamente 100 pulgas adultas recién liberadas, no alimentadas (*C. felis*), con una división aproximada de 50/50 pulgas de macho a hembra. La solución tópica usada fue spinetoram, en base pura, 39,6 % p/p (210 mg de spinetoram/0,5 ml de dosis), con alcohol bencílico e hidroxitolueno butilado. Los grupos tratados se dosificaron una vez en el día 0 del estudio mediante la aplicación en la base del cráneo a nivel de la piel, y los recuentos de pulgas se realizaron de la siguiente manera:

Grupo	Conteo de pulgas después del tratamiento
1 (sin tratamiento)	Día 0 del estudio y 24 horas después del tratamiento
2	Día 0 del estudio y 1 hora después del tratamiento
3	Día 0 del estudio y 24 horas después del tratamiento
4	Día 0 del estudio y 4 horas después del tratamiento
5	Día 0 del estudio y 8 horas después del tratamiento
6	Día 0 del estudio y 12 horas después del tratamiento

- 15 Cuatro horas después del tratamiento, se observó una reducción del 63,2 % en el número de pulgas vivas. A las ocho horas después de la dosificación, el nivel de eficacia había aumentado a 94,6 %. La eficacia continuó mejorando a los puntos de tiempo de doce y veinticuatro horas, con un control esencialmente completo (98,6 % y 100 %, respectivamente).

- 20 A los siete días después del tratamiento, más del 90 % de las pulgas se matan dentro de una hora de una infestación adicional, observándose una reducción del 100 % a las 4, 8, 12 y 24 horas después de la infestación adicional.

A los 28 días después del tratamiento, se observó una reducción del 80,7 % de las pulgas 1 hora después de una infestación adicional, 91,6 % de reducción a las 4 horas, 98,5 % de reducción a las 8 horas y 100 % de reducción a las 12 y 24 horas.

- 25 Como se ilustró anteriormente, spinetoram muestra tanto eficacia residual excelente como eficacia de velocidad de la muerte.

REIVINDICACIONES

1. Spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el control de infestaciones por pulgas de un perro o gato mediante administración tópica, en el que dicha administración se lleva a cabo no más de cada dos semanas.
- 5 2. Spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que dicha pulga es *Ctenocephalides felis*.
3. Spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha administración es de 10 mg a 350 mg de spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por kg de peso corporal de dicho perro o gato.
- 10 4. Spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha administración es unción dorsal, inmersión o mojado por aspersión, inyección con un aerosol manual o en una carrera, o como una aspersión o vertido de la parte posterior.
5. Spinetoram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha administración se lleva a cabo no más que mensualmente.