

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 727**

51 Int. Cl.:

A01N 47/02	(2006.01)
A01N 43/56	(2006.01)
A01N 43/90	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A01P 7/00	(2006.01)
A01P 5/00	(2006.01)
A61P 33/00	(2006.01)
A61P 33/10	(2006.01)
A61P 33/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2006 PCT/US2006/018657**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.02.2007 WO07018659**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2006 E 06784410 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 1887866**

54 Título: **Formulaciones de tratamiento cutáneo ("spot-on") para combatir parásitos**

30 Prioridad:

16.05.2005 US 55234

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

03.04.2018

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg, 500
Duluth, Georgia 30096, US**

72 Inventor/es:

**BOECKH, ALBERT;
SOLL, MARK y
JEANNIN, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 661 727 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 de tratamiento cutáneo ("spot-on") para combatir parásitos

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a formulaciones de tratamiento cutáneo ("spot-on") para combatir parásitos en aves y mamíferos. En particular, esta invención proporciona formulaciones de tratamiento cutáneo que comprenden una composición que comprende un derivado de 1-N-fenilpirazol y un agente antihelmíntico o antiparasitario macrólido, y un vehículo portador líquido farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Esta invención proporciona también un procedimiento mejorado para la erradicación, el control y la prevención de la infestación por parásitos en aves y mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a la infestación por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y gusanos.

[0003] Los animales domésticos, tales como gatos y perros, a menudo se infestan con una o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides spp.*, *Ctenocephalides felis* y similares),
- garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyoma spp.*, y similares), y
- ácaros (*Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.*, y similares),
- piojos (por ejemplo, *Trichodectes spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Lignonathus spp.* y similares),
- mosquitos (*Aedes spp.*, *Culux spp.*, *Anopheles spp.* y similares) y
- moscas (*Hematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dematobia spp.*, *Cochlyomia spp.* y similares).

[0004] Las pulgas son un problema particular porque no sólo afectan negativamente a la salud del animal o humano, sino que también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Por otra parte, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales, tal como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*), y humanos.

[0005] De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos en seres humanos y animales. Las principales enfermedades que son causadas por las garrapatas incluyen la borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia spp.*) y rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. En ocasiones, estas toxinas son mortales para el huésped.

[0006] Por otra parte, los ácaros y piojos son particularmente difíciles de combatir, ya que hay muy pocas sustancias activas que actúen sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.

[0007] Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado vacuno se ve afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy frecuente entre los animales de granja es la garrapata del género *Boophilus*, especialmente los de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que viven en el pasto donde pastan los animales de granja. Otros parásitos importantes de ganado vacuno y ovino se indican a continuación en orden descendiente de importancia:

- miasis, tales como *Dermatobia hominis* (conocidos como Berna en Brasil) y *Cochlyomia hominivorax* (mosca verde); miasis, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como "blowfly strike" en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son las moscas cuyas larvas constituye el parásito de animales;
- moscas adecuadas, a saber, aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos);
- piojos, tales como *Linognathus vitulorum*, etc; y
- ácaros, tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

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

[0008] Los animales y los seres humanos también sufren de infecciones de endoparásitos incluyendo, por ejemplo, la helmintiasis que con mayor frecuencia es causada por un grupo de gusanos parásitos descritos como nematodos o gusanos del corazón o gusanos redondos. Estos parásitos causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado vacuno, así como afectan a los animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que aparecen en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*,

Capillaria, Toxocara, Toxascaris, Trichuris, Enterobius y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos tales como gusanos filariales y las etapas extraintestinales de *Stroglyoides, Toxocara* y *Trichinella*.

5 **[0009]** Existen muchos insecticidas en la técnica para el tratamiento de parásitos. Estos insecticidas varían en su eficacia a un parásito en particular, así como su coseo. Sin embargo los resultados de estos insecticidas no siempre son satisfactorios debido a, por ejemplo, el desarrollo de la resistencia por el parásito al agente terapéutico, como es el caso, por ejemplo, con carbamatos, compuestos organofosforados y piretroides. Además, no existe en la actualidad ningún procedimiento verdaderamente eficaz para controlar tanto las garrapatas como los helmintos y menos aún una manera eficaz de controlar el conjunto de parásitos indicados anteriormente. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica para un tratamiento más eficaz con una formulación antiparasitaria y la protección de los animales, por ejemplo mamíferos, peces y aves para una amplia gama de parásitos. Además, hay una necesidad en la técnica para una formulación antiparasitaria que sea fácil de usar en cualquier tipo de animal doméstico, con independencia de su tamaño y la naturaleza de su pelaje y que no necesite ser rociada sobre todo el cuerpo del mamífero, pez o ave.

10 **[0010]** Una nueva familia de insecticidas a base de 1-N-fenilpirazoles se describe en las patentes EP-A-295217 y EP-A-352944. Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos y uno de estos compuestos, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol, o fipronil, es particularmente eficaz, no sólo contra parásitos de los cultivos, sino también contra ectoparásitos de mamíferos y aves. El fipronil es particularmente, pero no exclusivamente, eficaz contra las pulgas y garrapatas.

15 **[0011]** Los compuestos endectocidas, que exhiben un grado de actividad contra una amplia gama de endoparásitos, son conocidos en la técnica. Estos compuestos poseen un anillo de lactona macrocíclico y son conocidos en la técnica por ser particularmente eficaces contra ectoparásitos, incluyendo piojos, moscas azules, moscas, mosquitos, ácaros, larvas de dípteros migratorios, y garrapatas, así como los endoparásitos, tales como nematodos, gusanos del corazón y gusanos redondos. Los compuestos de este grupo incluyen avermectinas, milbemicina, y derivados de estos compuestos, por ejemplo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, milbemectina, moxidectina o selamectina. Tales sustancias se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos 3.950.360; 4.199.569; 4.879.749; y 5.268.710.

20 **[0012]** Aunque se sabe en la técnica que a veces es posible combinar diversos parasiticidas con el fin de ampliar el espectro antiparasitario, no es posible predecir, a priori, qué combinaciones funcionarán para un animal o estado de enfermedad particular. Por esta razón, los resultados de varias combinaciones no siempre tienen éxito y hay una necesidad en la técnica para formulaciones más eficaces que se pueden administrar fácilmente al animal. La eficacia de las formulaciones que comprenden derivados de 1-N-fenilpirazol y antihelmínticos de lactona macrólido o agentes parasitarios, tales como avermectinas, ivermectinas y milbemicina, contra un endoparásito o un ectoparásito en un huésped específico es especialmente difícil de predecir debido a las numerosas y complejas interacciones huésped-parásito.

25 **[0013]** La solicitud de patente AU-A-16 427/95 muy ampliamente menciona la combinación de un derivado de 1-N-pirazol sustituido con una avermectina, ivermectina o moxidectina en una discusión que implica un gran número de insecticidas o parasiticidas de diversos tipos, incluyendo fipronil. Sin embargo, esta solicitud de patente no proporciona una orientación específica al experto en la técnica sobre cómo formular un derivado de 1-N-pirazol con un compuesto de tipo avermectina o milbemicina, y mucho menos cómo formular una composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") que comprenda estos compuestos. Además, la solicitud no indica qué parásitos específicos son susceptibles para qué combinación específica.

30 **[0014]** El documento US6482425 da a conocer los presentes compuestos de 1-N-pirazol de fórmula (I), incluyendo fipronil, en combinación con diversas lactonas macrocíclicas, tales como abamectina, avermectina y doramectina. Varios procedimientos de formulación de formulaciones antiparasitarias son conocidos en la técnica. Éstos incluyen formulaciones orales, cebos, suplementos dietéticos, polvos, champús, etc. Las formulaciones para aplicaciones tópicas localizadas de formulaciones antiparasitarias también son conocidas en la técnica. Por ejemplo, soluciones "pour-on" que comprenden 1-N-fenilpirazoles, tales como fipronil, son conocidas en la técnica y se describen en WO9736486. Otros procedimientos de formulación de agentes antiparasitarios incluyen formulaciones de tratamiento cutáneo ("spot-on").

35 **[0015]** Las formulaciones de tratamiento cutáneo ("spot-on") son técnicas bien conocidas para la liberación por vía tópica de un agente antiparasitario a un área limitada del huésped. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.045.536 describe tales formulaciones para ectoparásitos. Además, se conoce generalmente en la técnica formular derivados de avermectina y milbemicina como formulaciones de tratamiento cutáneo ("spot-on"). Véase, por ejemplo Patente de Estados Unidos 5.045.536; EP 677.054; Patente de Estados Unidos 5.733.877; Patente de Estados Unidos 5.677.332; Patente de Estados Unidos 5.556.868; y la patente de Estados Unidos 5.723.488. Sin embargo, tal como se discute en la patente de Estados Unidos 5.045.536, un gran número de sistemas de disolventes descritos en la técnica proporcionan formulaciones para la aplicación tópica localizada que causan irritación o toxicidad al huésped. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica para formulaciones más eficaces y menos irritante o tóxicas. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de una

formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on") que sea eficaz contra una amplia gama de endoparásitos y ectoparásitos en aves y mamíferos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0016] La Figura 1 compara la eficacia contra las garrapatas en perros para la aplicación tópica de una composición tópica que comprende fipronil frente a la eficacia de una aplicación tópica que comprende fipronil y emamectina. La Figura 2 compara la eficacia contra las pulgas en perros para la aplicación tópica de una composición tópica que comprende fipronil frente a la eficacia de una aplicación tópica que comprende fipronil y emamectina.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0017] La presente invención proporciona formulaciones de tratamiento cutáneo ("spot-on") para el tratamiento o profilaxis de los parásitos de mamíferos y aves, y, en particular, gatos, perros, caballos, pollos, ovejas y ganado vacuno con el fin de librar estos huéspedes de todos los parásitos hallados habitualmente por los pájaros y los mamíferos. Se da a conocer la destrucción efectiva y duradera de ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, por ejemplo ácaros del picor, mosquitos, moscas y piojos, y de endoparásitos, nematodos, tales como filarias, gusanos del corazón y gusanos redondos del tracto digestivo de los animales y los seres humanos.

[0018] En particular, la presente invención proporciona un formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on") para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en mamíferos o aves que comprende

(1) una composición que comprende

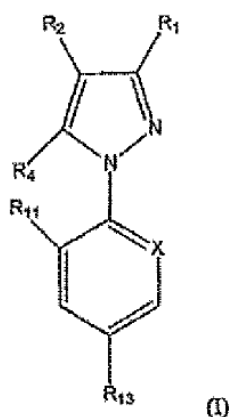
(A) una cantidad eficaz de (1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol; y

(B) una cantidad eficaz de emamectina o una sal de la misma;

(2) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable en el que el vehículo portador líquido comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butyl éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol;

(3) un inhibidor de la cristalización, en el que el inhibidor de la cristalización se selecciona 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, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

[0019] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de tratamiento cutáneo ("spot-on"), que comprende, en un vehículo veterinariamente aceptable, una cantidad parasitaria eficaz de al menos un compuesto (A), y una cantidad parasitaria eficaz de al menos un compuesto (B), en la que: el compuesto (A) es de la fórmula (I)



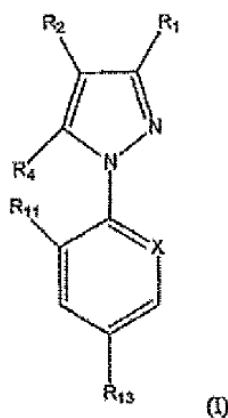
en la que:

R₁ es CN;
 R₂ es S(O)_nR₃;
 R₃ es haloalquilo;
 R₄ representa NH₂;
 5 R₁₁ representa un átomo de halógeno;
 R₁₃ representa haloalquilo;
 n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;
 X representa un radical C-R₁₂;
 R₁₂ representa un átomo de halógeno;

10 y
 el compuesto (B) es un parasiticida endectocida que es emamectina, o una sal de la misma; y,
 el vehículo es para una aplicación cutánea localizada al animal entre los hombros y contiene un disolvente orgánico, un
 codisolvente orgánico y/o un inhibidor de la cristalización en el que:
 el inhibidor de la cristalización se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo
 15 y vinilpirrolidona, ésteres de sorbitán polioxietilenados y mezclas de los mismos;
 el disolvente orgánico comprende acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano
 o dietilglicol monoetil éter; dicho disolvente opcionalmente suplementado por triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀, ácido
 oleico o propilenglicol; y
 el codisolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, y metanol;
 20 para el uso en combatir parásitos de un gato o un perro que comprende una aplicación cutánea localizada al gato o al
 perro, entre los hombros, a una frecuencia no mayor que mensual, mediante lo cual hay una liberación prolongada del
 compuesto (A) en o sobre el cuerpo del gato o el perro y existe un nivel en plasma medible del compuesto (B) en el gato
 o el perro.

25 **[0020]** Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un uso de una composición de tratamiento
 cutáneo ("spot-on"), que comprende, una cantidad parasitaria eficaz de al menos un compuesto (A), y una cantidad
 parasitaria eficaz de al menos un compuesto (B), en la que:

30 el compuesto (A) es de la fórmula (I)



50 en la que:
 R₁ es CN;
 R₂ es S(O)_nR₃;
 R₃ es haloalquilo;
 R₄ representa NH₂;
 55 R₁₁ representa un átomo de halógeno;
 R₁₃ representa haloalquilo;
 n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;
 X representa un radical C-R₁₂;
 R₁₂ representa un átomo de halógeno;

60 y
 el compuesto (B) es un parasiticida endectocida que es emamectina, o una sal de la misma;

para la fabricación de un medicamento que comprende un vehículo veterinariamente aceptable para combatir parásitos de un gato o un perro que comprende una aplicación cutánea localizada al gato o al perro, entre los hombros, a una frecuencia no mayor que mensual, en la que el vehículo es para una aplicación cutánea localizada al animal entre los

5 el inhibidor de la cristalización se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, ésteres de sorbitán polioxietilenados y mezclas de los mismos;

el disolvente orgánico comprende acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o dietilglicol monometil éter; dicho disolvente opcionalmente suplementado por triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀, ácido oleico o propilenglicol; y

10 el codisolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, y metanol; mediante lo cual hay una liberación prolongada del compuesto (A) en o sobre el cuerpo del gato o el perro y existe un nivel en plasma medible del compuesto (B) en el gato o el perro.

También se describe un procedimiento fácil de tratar infestaciones parasitarias o la profilaxis de infestaciones de parásitos en mamíferos o aves, que comprende la aplicación tópica a dicho mamífero o ave de una cantidad eficaz de una formulación según la presente invención. También se describen formulaciones de tratamiento cutáneo "spot-on" que comprenden una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y una lactona macrocíclica que muestran actividad sinérgica contra parásitos en comparación con formulaciones que contienen sólo una clase de agente terapéutico.

20 **[0021]** La presente invención proporciona además formulaciones que, cuando se aplican localmente, se difundirán por todo el cuerpo del huésped y a continuación se secan, sin cristalizar, y que no afectan a la apariencia del pelaje después del secado, por ejemplo, dejando los cristales o haciendo que el pelaje sea pegajoso. Esto tiene la ventaja adicional en los animales que se lamen de no ingerirse por vía oral, en el que el agente terapéutico podría no ser bien tolerado por vía oral o podría interactuar con otros agentes terapéuticos.

25 **[0022]** La muy alta eficacia del procedimiento y de las formulaciones según la invención proporciona no sólo una alta eficacia instantánea, sino también una eficacia de muy larga duración después del tratamiento del animal.

30 **[0023]** Estas y otras realizaciones se describen en la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0024] La presente invención proporciona una formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on") para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en mamíferos o aves, que comprende

35 (1) una composición que comprende

(A) una cantidad eficaz de (1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol; y

(B) una cantidad eficaz de emamectina o una sal de la misma;

40 (2) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable en el que el vehículo portador líquido comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol;

45 (3) un inhibidor de la cristalización, en el que el inhibidor de la cristalización se selecciona 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, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

50 **[0025]** Se prefieren composiciones de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar en la invención, en la que la composición comprende:

(A) una cantidad eficaz de (1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol; y

(B) una cantidad eficaz de emamectina, y una sal/sales de la misma.

55 **[0026]** Los fenilpirazoles ("Compuesto A"), como clase, son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las solicitudes en trámite USSN 07/719.942; 08/933.016; 09/174.598; 08/863.182; y 08/863.692, así como en la patente de Estados Unidos Nº 5.576.429; patente de Estados Unidos No. 5.122.530, y EP 295 177.

60 Esta clase de insecticidas se sabe que poseen una excelente actividad contra los insectos, tales como las garrapatas y las pulgas.

La emamectina tiene la siguiente estructura:

- 5 [0031] Preferiblemente, una única formulación que contiene los compuestos (A) y (B) en un portador sustancialmente líquida y en una forma que hace posible una única aplicación o una aplicación repetida un pequeño número de veces, se administrará al animal sobre una región muy localizada del animal, preferiblemente entre los dos hombros. Sorprendentemente, se ha descubierto que dicha formulación es muy eficaz tanto contra los ectoparásitos específicos como los endoparásitos específicos.
- 10 [0032] El tratamiento se lleva a cabo preferiblemente de manera que se administre al huésped, en una única ocasión, una dosis contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de derivado de (A) y que contiene entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2000 µg/kg, más preferiblemente de 1000 µg/kg de compuesto de tipo (B), en particular en el caso de una administración tópica directa.
- 15 [0033] La cantidad de compuesto (A) para las aves y animales que son de tamaño pequeño es preferiblemente mayor que aproximadamente 0,01 mg y de manera particularmente preferida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso del animal.
- 20 [0034] También puede ser preferible usar formulaciones de liberación controlada. Sin embargo, debido a la persistencia de la actividad de fipronil y de compuestos (B), puede ser preferible por razones de simplicidad usar vehículos convencionales.
- 25 [0035] Esta invención también proporciona un procedimiento para la limpieza de los pelajes y la piel de los animales mediante la eliminación de los parásitos que se encuentran presentes y de sus residuos y excrementos. Los animales tratados de este modo presentan un pelaje que es más agradable a la vista y más agradable al tacto.
- 30 [0036] Si bien no se desea estar ligado por la teoría, se cree que la formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on") de la invención funcionan mediante la disolución de la dosis en los aceites naturales de la piel, pelaje o plumas. A partir de ahí, el agente o agentes terapéuticos se distribuyen alrededor del cuerpo del huésped a través de las glándulas sebáceas de la piel. El agente terapéutico también permanece en las glándulas sebáceas. Por lo tanto, las glándulas proporcionan un reservorio natural para el agente terapéutico que permite que el agente sea drenado de nuevo hacia fuera a los folículos para reaplicarse a sí mismo a la piel y el cabello. Esto, a su vez, proporciona por períodos de tiempo más largos entre aplicación, así como no tener que volver a administrar la dosis después de que el huésped se moje debido a la lluvia, baños, etc. Además, la formulación de la invención tiene la ventaja adicional en los animales de auto-lavado de no depositarse directamente sobre la piel opelaje donde los animales podrían ingerir por vía oral el agente terapéutico, enfermando o posiblemente interactuando con otro agente terapéutico que se administra por vía oral.
- 35 [0037] La invención también se refiere a un procedimiento tal con un objetivo terapéutico destinado al tratamiento y prevención de la parasitosis que tienen consecuencias patógenas.
- 40 [0038] En otra realización preferida, ésta proporciona una composición para combatir las pulgas en mamíferos pequeños, en particular perros y gatos, caracterizada porque contiene al menos un compuesto (A) de fórmula (I), tal como se define anteriormente y emamectina (B) en cantidades y proporciones que tienen una eficacia parasitaria para las pulgas y gusanos, en un vehículo aceptable para el animal.
- 45 [0039] La clase preferida de compuestos de fórmula (I) es aquella que ha sido definida anteriormente.
- [0040] Un compuesto de fórmula (I) que se prefiere muy particularmente en la invención es 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol.
- 50 [0041] La cantidad eficaz en una dosis, está, para el compuesto (A), preferiblemente entre aproximadamente 0,001, preferentemente aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg y de manera particularmente preferida de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso del animal, estando provistas las cantidades más altas para liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal.
- 55 [0042] La cantidad eficaz de compuestos (B) en una dosis está preferiblemente entre aproximadamente 0,1 µg, preferentemente aproximadamente 1 µg, y aproximadamente 10 mg y de manera particularmente preferida de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 µg/kg de peso de animal. Especialmente preferida es una dosis entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal, siendo la más especialmente preferida de aproximadamente 0,5 a 6 mg/kg.

[0043] Las proporciones, en peso, del compuesto (A) y del compuesto (B) son preferiblemente de entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1.

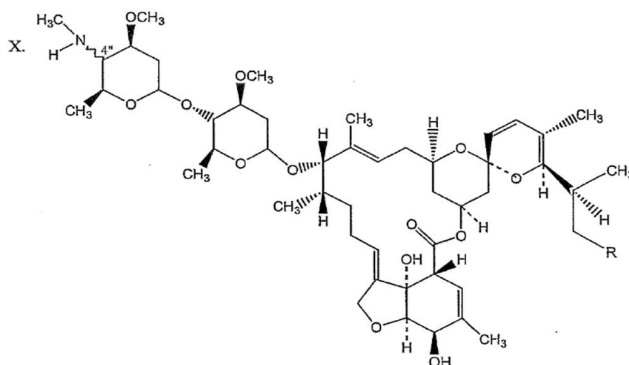
[0044] Las formulaciones de la presente invención proporcionan la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente a un punto en el animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo "spot-on"). Se ha descubierto que las formulaciones de la invención son especialmente activas contra los parásitos cuando las formulaciones se aplican a mamíferos y aves, en especial aves de corral, perros, gatos, ovejas, cerdos, ganado vacuno y caballos. Estas formulaciones comprenden una composición de una cantidad eficaz de un compuesto A y/o compuesto B disuelto en un vehículo portador farmacéutica o veterinariamente aceptable, en el que un inhibidor de la cristalización está presente opcionalmente. El compuesto de (A) puede estar ventajosamente presente en esta formulación en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (porcentajes en peso por volumen = w/v). El vehículo portador líquido comprende un disolvente orgánico aceptable farmacéutica o veterinariamente aceptable y opcionalmente un codisolvente orgánico.

[0045] Una realización especialmente preferida es una formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on") que comprende un compuesto de fórmula (I) y emamectina o una sal de la misma, siendo especialmente preferidas las formulaciones de tratamiento cutáneo ("spot-on") que comprenden fipronil y emamectina. Se descubrió que una combinación de tratamiento cutáneo ("spot-on") que comprende un compuesto de fórmula (I) y emamectina o una sal de la misma exhibió significativamente mayor eficacia contra pulgas y garrapatas que un compuesto de fórmula (I) con el tiempo.

[0046] También se contemplan sales de ácido o base farmacéutica o veterinariamente aceptables, lo que sea aplicable, de los compuestos activos proporcionados en el presente documento. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos, dicarboxílicos y tricarboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, y ácidos grasos farmacéutica y veterinariamente aceptables. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀, de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por 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 α-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metano sulfónico, y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, que tienen de 4 a 24 átomos de carbono, farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico, y ácido lactobiónico.

[0047] El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen sales comunes de hidrocarbamilamina y amina heterocíclica, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina.

[0048] Las sales preferidas para emamectina incluyen las sales minerales ácidas, tales como clorhidrato, nitrato, sulfato, sales de fosfato, y los ácidos orgánicos, tales como las sales de tartrato y malato. Las sales especialmente preferidas son sales de la fórmula:



- 5 en la que
 R es hidrógeno o metilo; y
 X es:
- a) ácido benzoico,
 - b) ácido benzoico sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 - i) halógeno (Cl, Br, F, I),
 - 10 ii) hidroxilo,
 - iii) carboxilo,
 - iv) alquilo (C₁-C₆), y
 - v) alcoxilo (C₁-C₆),
 - 15 c) ácido bencenosulfónico,
 - d) ácido cítrico,
 - e) ácido fosfórico,
 - f) ácido tartárico, o
 - 20 g) ácido maleico.
- [0049] El disolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá preferiblemente una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30, representando el contenido de este disolvente en la composición global preferiblemente el resto hasta 100% de la composición. Es dentro del nivel de capacidad del técnico seleccionar un disolvente adecuado en base a estos parámetros.
- 25 [0050] El codisolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá preferiblemente un punto de ebullición de menos de aproximadamente 100°C, preferiblemente de menos de aproximadamente 80°C, y tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30; este codisolvente puede estar presente en la composición, ventajosamente, según una proporción peso/peso (p/p) con respecto al disolvente de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2; el codisolvente es volátil con el fin de actuar en particular como promotor de secado y es miscible con agua y/o con el disolvente. De nuevo, está bien dentro del nivel de capacidad del técnico seleccionar un disolvente adecuado en base a estos parámetros.
- 30 [0051] El disolvente orgánico para el portador líquido incluye los disolventes orgánicos habitualmente aceptables conocidos en la técnica de la formulación. Estos disolventes se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16a edición (1986). Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o dietilenglicol monoetil éter (Transcutol). Estos disolventes pueden complementarse con diversos excipientes de acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, tales como triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan o Miglyol 812), ácido oleico o propilenglicol.
- 35 [0052] El portador líquido puede comprender también una microemulsión. Las microemulsiones también son muy adecuadas como el vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.
- 40 [0053] Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie (Co-SA) que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.
- 45 [0054] La fase oleosa puede estar formada, en particular, de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o, alternativamente, de mezclas de tales compuestos. La fase oleosa comprende preferiblemente triglicéridos y, más preferiblemente, triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. La fase oleosa representará, en particular, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%, más particularmente, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%, preferiblemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.
- 50 [0055] La fase acuosa incluye, por ejemplo, derivados de agua o glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. El propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter y dipropilenglicol monoetil éter son especialmente preferidos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.
- 55
- 60

- 5 **[0056]** Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.
- [0057]** Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, agente tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro de la capacidad del técnico usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación.
- 10 **[0058]** La proporción de cotensioactivo con respecto a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. Habrá de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de agente tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión.
- 15 **[0059]** Del mismo modo, los codisolventes son también bien conocidos por un técnico en la técnica de formulación. Los codisolventes preferidos son aquellos que son un promotor de secado e incluyen, por ejemplo, etanol absoluto, isopropanol (2-propanol) o metanol.
- 20 **[0060]** El inhibidor de la cristalización puede estar presente, en particular, en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15%. El inhibidor corresponde preferiblemente a la prueba según la cual se depositan 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) del compuesto de fórmula (I) en el portador líquido y 10% del inhibidor sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C y se dejan reposar durante 24 horas. A continuación, el portaobjetos se observa a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona pocos o ningún cristal, en particular menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales,
- 25 **[0061]** A pesar de que esto no se prefiere, la formulación puede comprender opcionalmente agua, en particular en una proporción de 0 a aproximadamente 30% (volumen por volumen v/v), en particular de 0 a aproximadamente 5%.
- [0062]** La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, estando este agente, en particular, presente en una proporción de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.
- 30 **[0063]** Los inhibidores de la cristalización que se pueden utilizar en la invención incluyen:
- polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;
 - tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular, los derivados de aceite de coco;
 - 35 - 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 los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
 - 40 - sales de amina de fórmula N⁺R'R''R''', en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
 - 45 - tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, 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 óxido de propileno,
 - 50 - tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o
 - o preferiblemente, una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados anteriormente.
- 55 **[0064]** En una realización particularmente preferida, se utilizará un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de películas de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se seleccionarán entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.
- [0065]** Los agente formadores de películas del tipo polimérico particularmente preferidos incluyen:
- 60 - los diversos grados de polivinilpirrolidona,
 - alcoholes de polivinilo, y
 - copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

5 **[0066]** Los agentes activos de superficie especialmente preferidos incluyen los producidos a partir de tensioactivos no iónicos, preferiblemente ésteres de sorbitán polioxietilenados y, en particular, los diversos grados de polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

[0067] El agente formador de películas y el agente activo de superficie, en particular, pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otros puntos.

10 **[0068]** El par así constituido asegura, de una manera destacada, los objetivos de la ausencia de cristalización en el pelaje y del mantenimiento de la apariencia estética del pelaje, es decir sin tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

15 **[0069]** Los agentes antioxidantes particularmente preferidos son los convencionales en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de los mismos.

20 **[0070]** Los adyuvantes de formulación mencionados anteriormente son bien conocidos por el técnico en la materia y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes definidos anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y a continuación se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

25 **[0071]** El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml, preferiblemente del orden de aproximadamente 0,5 ml, para los gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para los perros, en función del peso del animal.

30 **[0072]** Las formulaciones según la invención son extremadamente eficaces para largas duraciones de tiempo en el tratamiento de parásitos, tales como pulgas de mamíferos y, en particular, de pequeños mamíferos, tales como perros y gatos. Las formulaciones de la invención exhiben un grado de eficacia contra otros insectos parásitos y, en particular garrapatas, ácaros, mosquitos y moscas. Además, las formulaciones de la invención también son extremadamente eficaces para una larga duración en el tratamiento de endoparásitos, tales como el parásito dirofilariasis y/o gusanos del corazón y/o gusanos redondos. Las formulaciones de la invención exhiben además sinergia cuando se tratan las infestaciones causadas por ectoparásitos y endoparásitos. También se describe una formulación sinérgica para el
35 tratamiento de filarias y gusanos del corazón y gusanos redondos que comprende fipronil y milbemectina, fipronil y selamectina, fipronil y emamectina, fipronil y latidectina o fipronil y lepipmectina.

40 **[0073]** La presente invención también proporciona el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y de al menos un compuesto de tipo (B), tal como se definen anteriormente, en la preparación de una composición tal como se ha definido anteriormente.

EJEMPLOS

45 **EJEMPLO 1: Preparación de una solución concentrada para aplicación intermitente ("spot-on")** (no según la invención)

[0074] Se prepara una solución concentrada para aplicación cutánea que contiene, en peso por volumen de solución, 10% de fipronil y 0,25% de ivermectina. El volumen de administración es de 1 ml por cada 10 kg de peso del animal. La composición es la siguiente, como peso/volumen:

50 - fipronil: 10%
 - ivermectina 0,25%
 - Polivinilpirrolidona (Kollidon 17 PF): 5%
 - Polisorbato 80 (Tween 80): 5%
 - etanol: 10%
 55 - Transcutol: c.s. para 100%

EJEMPLO 1a: Preparación de una solución concentrada para aplicación intermitente ("spot-on") (no según la invención)

60 **[0075]** Se prepara una solución concentrada para aplicación cutánea que contiene, en peso por volumen de solución, 10% de fipronil y 0,25% de ivermectina. El volumen de administración es de 1 ml por cada 10 kg de peso del animal. La composición es la siguiente, como peso/volumen:

- fipronil: 10%
- latidectina 0,25%
- Polivinilpirrolidona (Kollidon 17 PF): 5%
- Polisorbato 80 (Tween 80): 5%
- 5 - etanol: 10%
- Transcutol: c.s. para 100%

EJEMPLO 1b: Preparación de una solución concentrada para aplicación intermitente (“spot-on”) (no según la invención)

10 **[0076]** Se prepara una solución concentrada para aplicación cutánea que contiene, en peso por volumen de solución, 10% de fipronil y 0,25% de lepimectina. El volumen de administración es de 1 ml por cada 10 kg de peso del animal. La composición es la siguiente, como peso/volumen:

- fipronil: 10%
- lepimectina 0,25%
- 15 - Polivinilpirrolidona (Kollidon 17 PF): 5%
- Polisorbato 80 (Tween 80): 5%
- etanol: 10%
- Transcutol: c.s. para 100%

20 **EJEMPLO 2: Preparación de una microemulsión concentrada para aplicación intermitente (“spot-on”) (no según la invención)**

[0077] Los ingredientes que pueden ser utilizados son los siguientes:

- 25 - fase oleosa: triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan)
- fase acuosa: propilenglicol
- tensioactivo: dietilenglicol monoetil éter (Transcutol)
- cotensioactivo: etanol o 2-propanol
- par de inhibidores de la cristalización: Polisorbato 80 (Tween 80) y polivinilpirrolidona (Kollidon 17 PF).

30 **[0078]** Un ejemplo de composición contiene:

- fipronil: 10 g
- ivermectina: 0,5 g
- Estasan: 8,5 ml
- Transcutol: 60 ml
- 35 - etanol: 15 ml
- Kollidon 17 PF: 5 g
- Tween 80: 5 g
- propilenglicol: c.s. para 100 ml.

40 **[0079]** En la formulación descrita, el Transcutol actúa como tensioactivo (SA) y el etanol o 2-propanol actúa como cotensioactivo (Co-SA). Hacen posible la obtención, a partir de una mezcla de triglicéridos de cadena media (Estasan) que es inmiscible con propilenglicol, una microemulsión transparente isotropa. Se añadirá el par de inhibidores de la cristalización una vez se ha formado la microemulsión.

45 EJEMPLO 2a: Preparación de una microemulsión concentrada para aplicación intermitente (“spot-on”) (no según la invención)

[0080] Los ingredientes que pueden ser utilizados son los siguientes:

- 50 - fase oleosa: triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan)
- fase acuosa: propilenglicol
- tensioactivo: dietilenglicol monoetil éter (Transcutol)
- cotensioactivo: etanol o 2-propanol
- par de inhibidores de la cristalización: Polisorbato 80 (Tween 80) y polivinilpirrolidona (Kollidon 17 PF).

55 **[0081]** Un ejemplo de composición puede contener:

- fipronil: 10 g
- latidectina: 0,5 g
- Estasan: 8,5 ml
- Transcutol: 60 ml
- 60 - etanol: 15 ml
- Kollidon 17 PF: 5 g

- Tween 80: 5 g
- propilenglicol: c.s. para 100 ml.

5 [0082] En la formulación descrita, el Transcutol actúa como tensioactivo (SA) y el etanol o 2-propanol actúa como cotensioactivo (Co-SA). Hacen posible la obtención, a partir de una mezcla de triglicéridos de cadena media (Estasan) que es inmisible con propilenglicol, una microemulsión transparente isótropa. Se añadirá el par de inhibidores de la cristalización una vez se ha formado la microemulsión.

10 EJEMPLO 2b: Preparación de una microemulsión concentrada para aplicación intermitente ("spot-on") (no según la invención)

[0083] Los ingredientes que pueden ser utilizados son los siguientes:

- fase oleosa: triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan)
- fase acuosa: propilenglicol
- 15 - tensioactivo: dietilenglicol monoetil éter (Transcutol)
- cotensioactivo: etanol o 2-propanol
- par de inhibidores de la cristalización: Polisorbato 80 (Tween 80) y polivinilpirrolidona (Kollidon 17 PF).

[0084] Un ejemplo de composición puede contener:

- 20 - fipronil: 10 g
- Ipermectina: 0,5 g
- Estasan: 8,5 ml
- Transcutol: 60 ml
- etanol: 15 ml
- 25 - Kollidon 17 PF: 5 g
- Tween 80: 5 g
- propilenglicol: c.s. para 100 ml.

30 [0085] En la formulación descrita, el Transcutol actúa como tensioactivo (SA) y el etanol o 2-propanol actúa como cotensioactivo (Co-SA). Hacen posible la obtención, a partir de una mezcla de triglicéridos de cadena media (Estasan) que es inmisible con propilenglicol, una microemulsión transparente isótropa. Se añadirá el par de inhibidores de la cristalización una vez se ha formado la microemulsión.

35 **EJEMPLO 3: (no según la invención)**

[0086] Cinco perros que pesan 12 kg, reciben la aplicación de 1 ml de composición según el Ejemplo 2 o 3, es decir, 100 mg de fipronil y 2,5 mg de ivermectina, mediante aplicación cutánea localizada entre los dos hombros. Las mediciones llevadas a cabo en el plasma de los animales muestran la producción de un pico de ivermectina de 1.000 a 1.500 a 2.000 pg/ml.

40 [0087] Un tratamiento mensual o incluso bimensual de los perros hace posible un control completo de las pulgas, garrapatas y parásitos dirofilariasis.

45 **EJEMPLO 4: Cinética plasmática de ivermectina después de la administración oral de Cardomec® a la dosis de 6 µg.kg⁻¹ a perros (no según la invención)**

[0088] Este ejemplo se llevó a cabo con el fin de demostrar la farmacocinética de la ivermectina en el perro después de la administración oral de Cardomec® a una dosis de 6 µg.kg⁻¹ de ivermectina que se sabe que es 100% efectiva en gusanos del corazón y tienen una ruta de referencia para el desarrollo posterior.

50 [0089] Cinco perros Beagle macho recibieron una dosis de aproximadamente 6 µg.kg⁻¹ de ivermectina, es decir, 68 µg de Cardomec® por perro. Los animales se mantuvieron en ayunas antes de la administración y hasta 6 horas después del tratamiento para evitar una posible interacción con los alimentos.

55 [0090] Se recogieron muestras de sangre a intervalos de hasta 28 días después de la dosificación. La determinación de la ivermectina en plasma de perro se realizó por HPLC utilizando detección por fluorescencia después de la derivatización. El límite de cuantificación fue de 100 pg.ml⁻¹.

60 [0091] La ivermectina se pudo cuantificar en plasma de perro hasta el día 1 o 7, dependiendo del perro (Tabla 1). Los perfiles fueron muy variables, presentando una absorción de primer orden con uno o dos picos y un agotamiento biexponencial.

[0092] Los parámetros farmacocinéticos eran muy variables (tablas 2 y 3). C_{max} osciló entre 422 y 2964 $pg.ml^{-1}$, t_{max} entre 3 y 12 h, el AUC entre 9.164 y 90.938 $pg.h.ml^{-1}$. La proporción entre la mayor y menor C_{max} fue 7, siendo las diferencias aún más llamativas para $AUC_{(0-t)}$ y AUC con proporciones de 17 y 10, respectivamente. En comparación con los otros parámetros, las vidas medias terminales ($t_{1/2}$) fueron relativamente similares entre los animales (CV <40%), que oscilaba entre 26,0 y 64,5 h, es decir, 1,08 días y 2,69 días. El valor promedio de la vida media terminal fue de 40,1 h (1,67 d).

[0093] Los parámetros farmacocinéticos promedio determinados a partir del presente estudio están de acuerdo con la literatura: 3 h para t_{max} en comparación con los datos de la literatura de 2-4 horas, $t_{1/2} = 1,67$ d frente a 1,6 a 1,8 d en la literatura. C_{max} y AUC solamente eran bajos con valores de 1362 $pg.ml^{-1}$ y 44604 $pg.h.ml^{-1}$ frente a valores de la literatura de más de 2.000 $pg.ml^{-1}$ y 107318 $pg.h.ml^{-1}$, respectivamente. Este experimento se realizó en animales en ayunas. Algunos artículos anteriores mencionaron una posible interacción de la ivermectina con los alimentos, sin que se especifique el estado de los alimentos de los perros. Es posible que estuvieran sin ayuno y que la comida interactuara positivamente con la absorción de ivermectina, es decir, aumentara la velocidad y el grado de absorción de la ivermectina y por lo tanto condujera a una mayor C_{max} y AUC que en el presente experimento.

[0094] Pueden extraerse dos conclusiones de este estudio: la variabilidad entre animales es una característica importante y las vidas medias terminales son relativamente constante (alrededor de 2 días).

EJEMPLO 5: Eficacia contra las garrapatas de una composición tópica según la presente invención contra las garrapatas.

[0095] Se preparó la siguiente composición según la presente invención:

Composición de la invención

Componente	% Componente (p/v)
Fipronil	10%
Emamectina	0,5%
Etanol	10%
Polividona	5%
Tween 80	5%
BHT	0,01%
BHA	0,02%
Dietilenglicol monometil éter	c.s. 100%

[0096] Se preparó la siguiente composición tópica de comparación:

EJEMPLO 1 COMPARATIVO: PLACEBO

Componente	% Componente (p/v)
Etanol	10%
Polividona	5%
Tween 80	5%
BHT	0,01%
BHA	0,02%
Dietilenglicol monometil éter	c.s. 100%

EJEMPLO 2 COMPARATIVO: FRONTLINE

Componente	% Componente (p/v)
Fipronil	10%
Etanol	10%
Polividona	5%
Tween 80	5%
BHT	0,01%
BHA	0,02%
Dietilenglicol monometil éter	c.s. 100%

EJEMPLO 1 COMPARATIVO: EMAMECTINA

Componente	% Componente (p/v)
Emamectina	0,5%
Etanol	10%
Polividona	5%
Tween 80	5%
BHT	0,01%
BHA	0,02%
Dietilenglicol monometil éter	c.s. 100%

5 [0097] La composición de la invención y la composición comparativa se ensayaron para determinar su eficacia en infestaciones de pulgas y garrapatas en perros. Se infestaron Beagles con aproximadamente 50 *Rhipicephalus sanguineus* (garrapatas) en los días 14, 20, 27, 34, 41, 48 y 62 y con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* en los días 15, 28, 42 y 70. Las pulgas se contaron y se eliminaron 24 horas después de cada infestación y las garrapatas se contaron y se eliminaron de todos los perros después de 48 horas de infestación. Había cuatro perros en cada grupo. Se aplicó una tasa de dosificación de formulación tópica de 1,0 ml/10 kg de peso corporal de la formulación tópica sobre la línea media del cuello, entre la base del cráneo y la escápula. La tabla I indica la eficiencia promedio en porcentaje contra el recuento de pulgas y garrapatas para cada uno de los ejemplos biológicos en comparación con el placebo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Tabla 1

Composición	Pulgas día 16	Garrapatas Día 16	Garrapatas Día 22	Pulgas día 29	Garrapatas Día 36	Garrapatas Día 36	Pulgas día 43	Garrapatas Día 43	Garrapatas Día 50	Garrapatas Día 64	Pulgas día 71
Comparativa 2	100,0	100,0	100,0	100,0	93,6	99,2	96,4	85,8	74,5	54,9	32,9
Comparativa 3	31,2	29,4	35,0	ND	ND	ND	ND	ND	38,8	36,9	0,3
Composición de la invención	100,0	99,4	100,0	100,0	98,2	100,0	98,9	95,3	88,9	64,8	72,2

5 **[0098]** Los datos presentados en la Tabla I demuestran que la composición de la invención exhibe una mucho mayor eficacia contra pulgas y garrapatas que cualquiera de fipronil o emamectina solos. La figura 1 representa la comparación de la composición de la invención frente a una composición que comprende fipronil contra garrapatas. La figura 2 representa la comparación de la composición de la invención frente a una composición que comprende fipronil contra pulgas:

REIVINDICACIONES

1. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on") para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en mamíferos o aves que comprende
- 5 (1) una composición que comprende
 (A) una cantidad eficaz de (1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol (fipronil); y
 (B) una cantidad eficaz de emamectina o una sal de la misma;
- 10 (2) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable, en el que el vehículo portador líquido comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol;
- 15 (3) un inhibidor de la cristalización, en el que el inhibidor de la cristalización se selecciona 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, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.
- 20 2. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que el vehículo portador líquido comprende una microemulsión.
- 25 3. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que el vehículo portador líquido comprende además un diluyente.
- 30 4. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que la combinación comprende de 0,001 a 100 mg/kg de peso del mamífero o ave de (1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol y entre 0,1 mg y 10 mg/kg de peso de mamífero o ave de emamectina o una sal de la misma.
- 35 5. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que la combinación comprende de 1 a 50 mg/kg de peso del mamífero o ave de (1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol y entre 0,1 µg y 1 mg/kg por peso de mamífero o ave de emamectina o una sal de la misma.
- 40 6. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que la combinación comprende entre 5 y 500 µg/kg por peso de mamífero o ave de emamectina o una sal de la misma.
- 45 7. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 4, que comprende 0,5 mg/kg de emamectina por peso de mamífero o ave.
- 50 8. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que la combinación comprende una proporción, en peso, de (1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃ fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazol con respecto a emamectina o una sal de la misma de 5/1 a 10.000/1.
- 55 9. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante, en el que está presente de 0,005 a 1% (p/v) de antioxidante y el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosulfato de sodio.
- 60 10. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, que comprende además agua, en el que el agua está presente en una proporción de 0 a 30% (v/v).
11. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la cristalización está presente en una cantidad de 1 a 20% (p/v) y en el que el inhibidor de la cristalización es un sistema de inhibidores de la cristalización que comprende un agente formador de películas polimérico y un tensioactivo, en el que el agente formador de películas polimérico es polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, o un copolímero de acetato de vinilo y polivinilpirrolidona y el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.
12. Formulación de tratamiento cutáneo ("spot-on") según la reivindicación 1, en la que
 - el tensioactivo aniónico son estearatos alcalinos, abietato de sodio; sulfatos de alquilo; dodecilsulfonatos de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; y ácidos grasos;

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

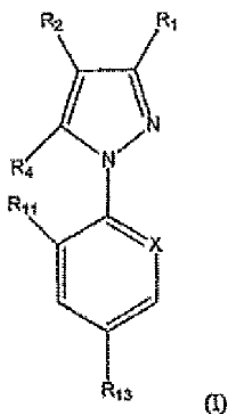
- la sal de amina es una sal de amina de $N^+R'R''R'''$ en la que los radicales R independientemente son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados;

- el tensioactivo no iónico son ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, 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 son compuestos de betaína sustituidos con laurilo.

13. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on"), que comprende, en un vehículo veterinariamente aceptable, una cantidad parasitaria eficaz de al menos un compuesto (A), y una cantidad parasitaria eficaz de al menos un compuesto (B), en la que:

el compuesto (A) es de la fórmula (I)



en la que:

R₁ es CN;

R₂ es S(O)_nR₃;

R₃ es haloalquilo;

R₄ representa NH₂;

R₁₁ representa un átomo de halógeno;

R₁₃ representa haloalquilo;

n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;

X representa un radical C-R₁₂;

R₁₂ representa un átomo de halógeno;

y

el compuesto (B) es un parasiticida endectocida que es emamectina, o una sal de la misma; y,

el vehículo es para una aplicación cutánea localizada al animal entre los hombros y contiene un disolvente orgánico, un codisolvente orgánico y/o un inhibidor de la cristalización en el que:

el inhibidor de la cristalización se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, ésteres de sorbitán polioxietilenados y mezclas de los mismos;

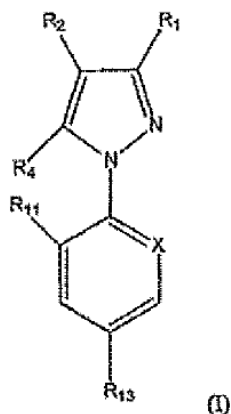
el disolvente orgánico comprende acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o dietilglicol monoetil éter; dicho disolvente opcionalmente suplementado por triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀, ácido oleico o propilenglicol; y

el codisolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, y metanol;

para el uso en combatir parásitos de un gato o un perro que comprende una aplicación cutánea localizada al gato o al perro, entre los hombros, a una frecuencia no mayor que mensual, mediante lo cual hay una liberación prolongada del compuesto (A) en o sobre el cuerpo del gato o el perro y existe un nivel en plasma medible del compuesto (B) en el gato o el perro.

14. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 13, en la que el compuesto (A) es 1-[4-CF₃ 2,6-Cl₂ fenil] 3-ciano 4-[CF₃-SO]5-NH₂ pirazol.

15. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 14, en la que el compuesto (A) está presente en una cantidad de 0,1 a 100 mg/kg de peso del animal y el compuesto (B) está presente en la composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") en una cantidad de 1 µg a 1 mg/kg de peso del animal.
- 5 16. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de la cristalización es un par de inhibidores de la cristalización.
17. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on"), según la reivindicación 13, en la que el disolvente orgánico es dietilenglicol monoetil éter y el codisolvente orgánico es etanol o isopropanol.
- 10 18. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 14, en la que hay una proporción peso/peso del codisolvente/disolvente y la proporción peso/peso del codisolvente/disolvente está entre 1/15 y 1/2.
19. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 14, que comprende además agua en una cantidad de menos del 30% (v/v).
- 15 20. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 14, en la que la composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") no contiene agua.
- 20 21. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 14, que comprende además un antioxidante.
22. Composición de tratamiento cutáneo ("spot-on") para usar, según la reivindicación 21, en la que el antioxidante está presente en una cantidad de 0,005 a 1% (p/v) y se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosulfato de sodio.
- 25 23. Uso de una composición de tratamiento cutáneo ("spot-on"), que comprende, una cantidad parasitaria eficaz de al menos un compuesto (A), y una cantidad parasitaria eficaz de al menos un compuesto (B), en la que: el compuesto (A) es de la fórmula (I)
- 30



- 50 en la que:
 R₁ es CN;
 R₂ es S(O)_nR₃;
 R₃ es haloalquilo;
 R₄ representa NH₂;
 55 R₁₁ representa un átomo de halógeno;
 R₁₃ representa haloalquilo;
 n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;
 X representa un radical C-R₁₂;
 R₁₂ representa un átomo de halógeno;
 60 y
 el compuesto (B) es un parasiticida endectocida que es emamectina, o una sal de la misma;

para la fabricación de un medicamento que comprende un vehículo veterinariamente aceptable para combatir parásitos de un gato o un perro que comprende la aplicación cutánea localizada al gato o perro, entre los hombros, a una frecuencia no mayor que mensual, en la que el vehículo es para una aplicación cutánea localizada al animal entre los hombros y contiene un disolvente orgánico, un codisolvente orgánico y/o un inhibidor de la cristalización en el que:

- 5 el inhibidor de la cristalización se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, ésteres de sorbitán polioxietilenados y mezclas de los mismos;
- el disolvente orgánico comprende acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o dietilglicol monoetil éter; dicho disolvente opcionalmente suplementado por triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀, ácido oleico o propilenglicol; y
- 10 el codisolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, y metanol;
- mediante lo cual hay una liberación prolongada del compuesto (A) en o sobre el cuerpo del gato o el perro y existe un nivel en plasma medible del compuesto (B) en el gato o el perro.

- 15 24. Uso, según la reivindicación 23, en el que el compuesto (A) es 1-[4-CF₃ 2,6-Cl₂ fenil] 3-ciano 4-[CF₃-SO] 5-NH₂ pirazol.

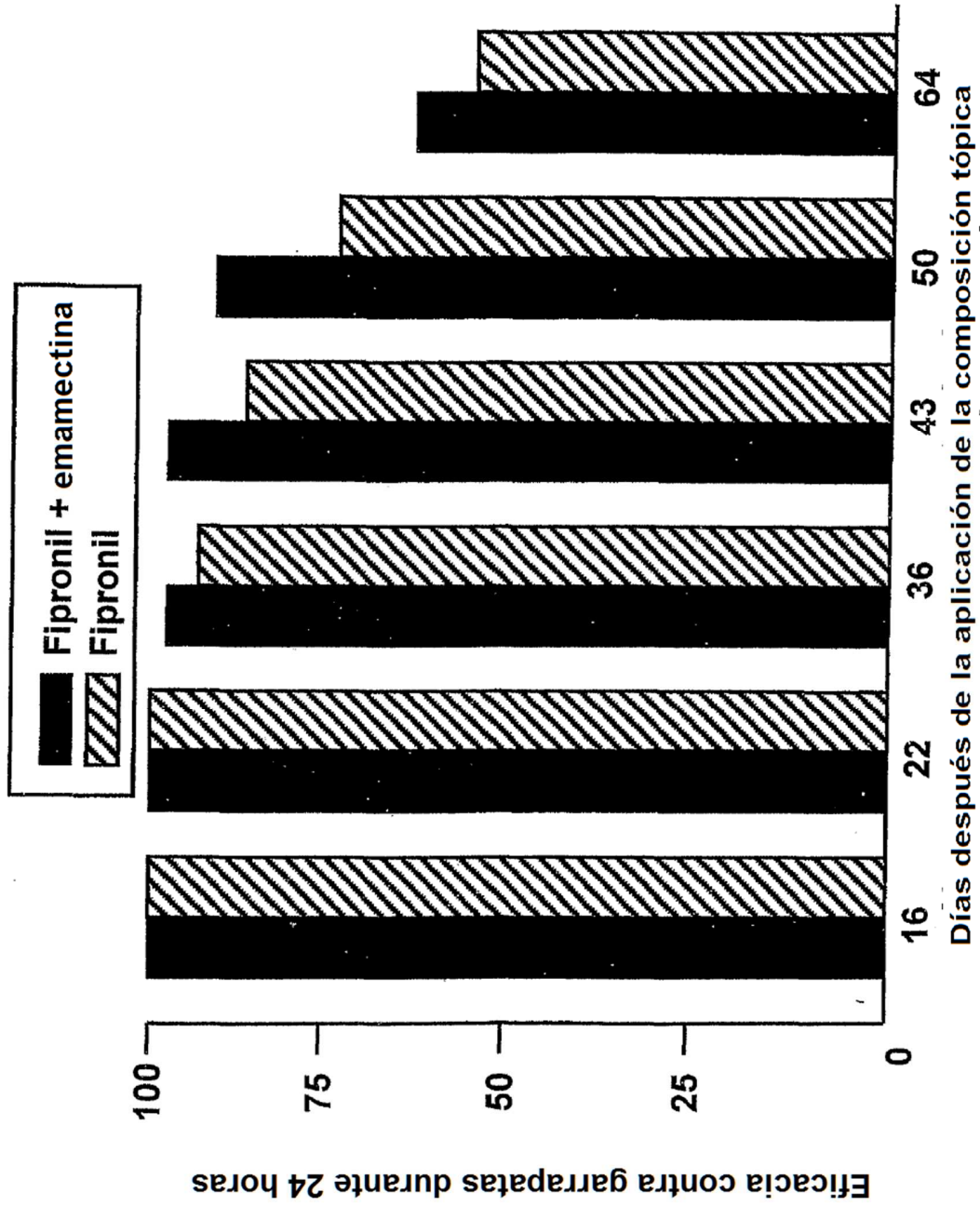


Figura 1

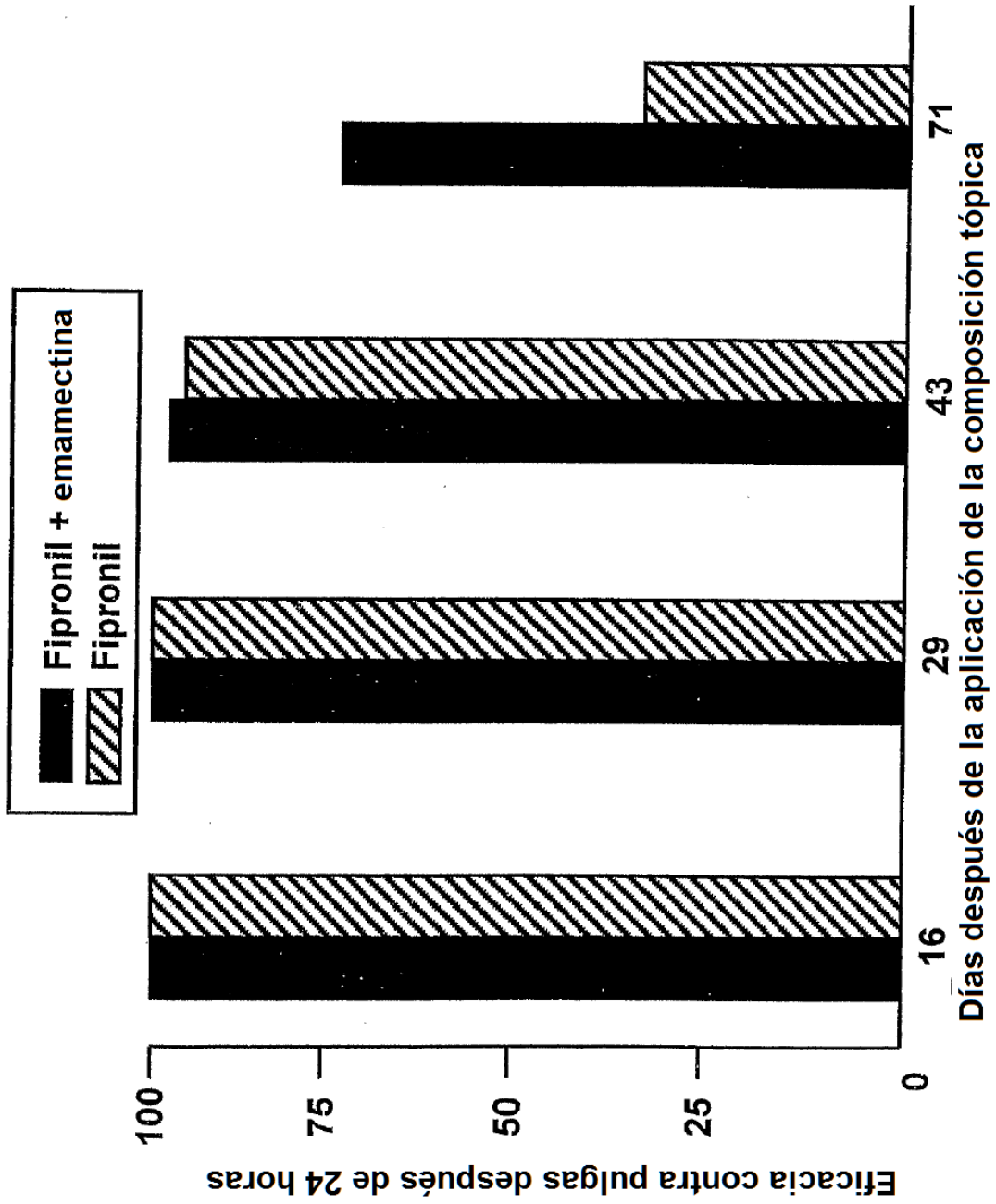


Figura 2