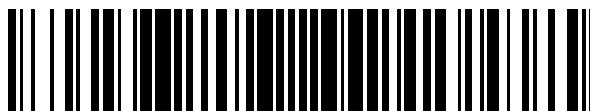


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 893**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01K 13/00 (2006.01)
A01K 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2008** **E 14199863 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018** **EP 2883545**

54 Título: **Control de ectoparásitos**

30 Prioridad:

07.06.2007 US 942651 P

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

29.11.2018

73 Titular/es:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (100.0%)
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:

CRAWFORD, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 691 893 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

Control de ectoparásitos

Antecedentes

5 En la cría de animales, tales como animales domésticos y ganado, los ectoparásitos causan grandes pérdidas, incluyendo pérdidas económicas, particularmente debido a que muchos ectoparásitos pueden actuar como vectores de enfermedades.

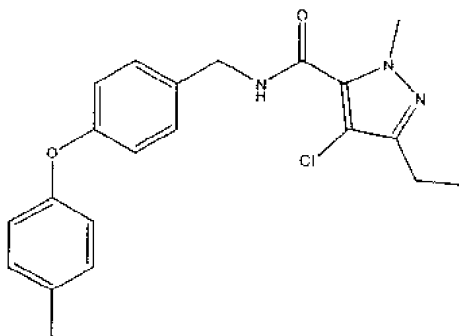
10 El control de ectoparásitos de animales es un desafío continuo. Por ejemplo, numerosas cepas de garrapatas han desarrollado resistencia a un amplio rango de pesticidas tales como arsénico, hexaclorohexano, camfeclor, DDT, piretrinas, carbamatos y compuestos organofosforados a pesar del hecho que estos compuestos tienen diferentes modos de acción y muchos sitios principales de ataque diferentes en el ectoparásito. Es por ello que generalmente se acepta que es muy deseable desarrollar y comercializar agentes activos adicionales con nuevos modos de acción para el control de ectoparásitos. Los compuestos que poseen núcleos de quinazolina, pirazol o pirimidina son bien conocidos por su uso como fungicidas, insecticidas y parasiticidas en las aplicaciones químicas de cultivos (por ejemplo, Patente de los EE.UU. No. 5.411.963). Sin embargo muchos informes han indicado que fenazaquin y tebufenpirad tienen un espectro limitado de actividad contra plagas de insectos así como relativamente baja toxicidad para especies de ácaros beneficiosos con un uso normal (*Pest Manag Sci* 2005 61(2):103-10). Además, tolfenpirad se conoce como agente de control de plagas que se puede administrar por vía oral o pulverizando a los animales de ganado infectados con ácaros y garrapatas (JP 2007045818; Evaluation Report TOLFENPYRAD, 6 de octubre de 2004; WO 2007/0796162; WO 2007/082841, US 2003 / 0198659 y JP 2004067574).

20 **Sumario**

En la presente documentación se describe una composición para su uso en el tratamiento tópico de mamíferos no humanos infestados con ectoparásitos específicos, en el que la composición incluye 4-cloro-3-etil-1-metil-N44-(p-toliloxi)encilpirazol-5-carboxamida (tolfenpirad). Se cree que tolfenpirad afecta al metabolismo por inhibición de la cadena transportadora de electrones mitocondrial por unión con el Complejo I en la coenzima Q₀ y representa un nuevo modo de acción del control de ectoparásitos en la salud animal.

25 Las propiedades no esperadas como antigarrapatas y antipulgas de ciertos inhibidores del transporte de electrones mitocondrial son de considerable importancia dado que existen relativamente pocos pesticidas agrícolas que se pueden usar en contra de los ectoparásitos de animales.

30 La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden 4-cloro-3-etil-1-metil-N-[4-(p-toliloxi)encil]pirazol-5-carboxamida o una sal de la misma (desvelada como fórmula IV).



Fórmula IV

35 para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito, en el que el ectoparásito se selecciona de *Boophilis spp*, *Rhipicephalus spp*, *Dermacentor spp*, *Hyalomma spp*, *Amblyomma spp*, *Otobius spp*, *Ornithodoros spp*, *Damalinia spp*, *Bovicola spp* o *Ctenocephalides spp*, y en el que el mamífero no humano se selecciona de ganado y mamíferos domésticos.

40 El compuesto de Fórmula IV es adecuado para el control de artrópodos que atacan al ganado agropecuario, tal como, por ejemplo, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, cerdos, burros, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, y otros animales domésticos tales como, por ejemplo, perros, gatos, pájaros de jaula, peces de acuario y los llamados animales de experimentación tales como, por ejemplo, hámsters, cobayas, ratas y ratones. Controlando estos artrópodos, se pueden disminuir los casos de muerte y reducción en la productividad (para carne, leche, lana, cuero, huevos, y similares), de modo que es posible una cría de ganado más económica y simple.

En diversas realizaciones de la composición descrita en el presente documento: la composición es un sólido; la composición es un líquido o un gel; comprendiendo la administración aplicar al mamífero no humano una

composición líquida que comprende el compuesto; comprendiendo la administración aplicar al sujeto no humano una composición sólida que comprende el compuesto; la administración comprende pulverizar, sumergir o dosificar puntualmente la composición sobre el mamífero no humano; el compuesto está presente en la composición líquida del 0,01 al 50,0 % en peso; el compuesto está presente en la composición líquida del 0,02 al 10,0 % en peso; el mamífero no humano se selecciona de: ganado vacuno, ovejas, cabras, cerdos, perros, gatos y caballos; la administración tópica comprende ajustar al sujeto no humano un artículo sólido que comprenda la composición (por ejemplo, una etiqueta, un collar, una etiqueta de collar, una etiqueta de oreja, una etiqueta de cola, una banda de extremidades o un cabestro); el artículo sólido comprende un material polimérico.

En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo en una forma de dosificación unitaria.

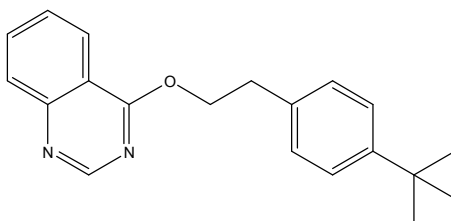
En el presente documento se describe una composición que comprende el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, en la que la composición es adecuada para la administración tópica a un mamífero no humano.

En varias realizaciones de la invención la composición es un polvo.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción anexa más adelante. Otras características, objetos, y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

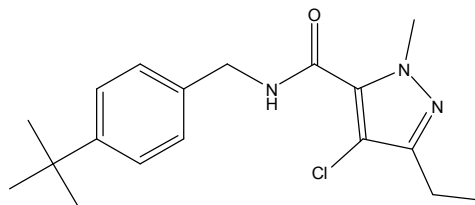
Descripción detallada

Muchos compuestos que tienen actividad como inhibidores del complejo I mitocondrial fueron comercializados en la década de 1990 con el propósito de proteger los cultivos y otras plantas de la depredación por plagas de plantas tales como la arañas rojas (por ejemplo, araña roja común) o ácaros del moho (por ejemplo, ácaro enroñador del manzano). Estos compuestos incluyen fenazaquin (4-*ter*-butilfenil quinazolin-4-il éter; Fórmula I), tebufenpirad (4-cloro-5-etil-2-metil-N-[(4-*ter*-butilfenil)metil]pirazol-3-carboxamida; Fórmula II), pirimidifen (5-cloro-*N*-[2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil]-6-etil-4-pirimidinamina, Fórmula III), tolfenpirad (4-cloro-3-etil-1-metil-*N*-[4-(*p*-toliloxi)encil]pirazol-5-carboxamida, Fórmula IV), fenpiroximato (*ter*-butil 4-[[1,3-dimetil-5-fenoxi-pirazol-4-il)metilidenamino]oximetil]benzoato, Fórmula IV) y piridaben (4-cloro-2-*ter*-butil-5-[(4-*ter*-butilfenil)metilsulfanil]piridazin-3-ona, Fórmula VI).

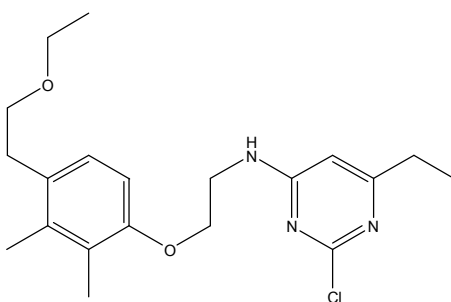


Fórmula I

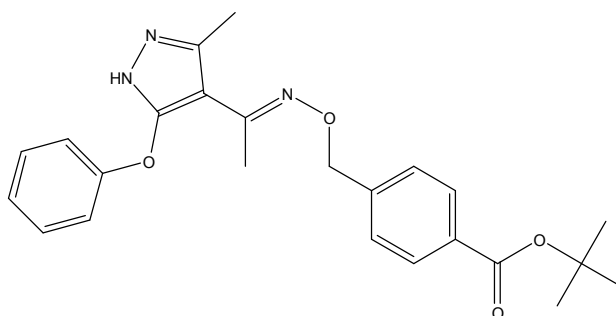
30



Fórmula II

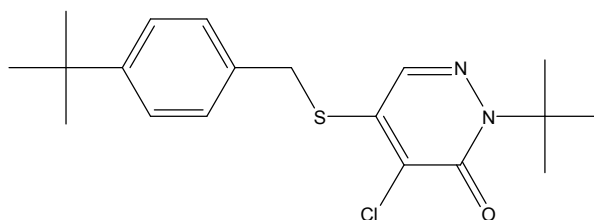


Fórmula III



Fórmula V (fenproxiato)

5



Fórmula VI (piridaben)

10 A pesar de actuar en un sitio conservado (coenzima Q₀ del Complejo I) e interferir con un proceso esencial (transporte de electrones mitocondrial), estos pesticidas no obstante muestran selectividad de especie sorprendente e impredecible. A pesar de ser usados principalmente como acaricidas contra ácaros parásitos de plantas, estos compuestos generalmente demuestran mínimo impacto sobre los ácaros predatorios y muchos insectos beneficiosos en condiciones de campo (*Pest Manag Sci* 2005 61(2):103-10).

15 Un ejemplo específico de las grandes diferencias dependientes de la especie en la potencia de inhibidores del complejo I se ve para fenazaquin en un estudio de Hackler *et al.* Fenazaquin es altamente activo contra el pulgón de algodón (LC₅₀ de 2,6 ppm) y contra la larva del mosquito (LC₅₀ de 0,725 ppm) pero tiene baja potencia contra la oruga medidora del repollo (LC₅₀ 188 ppm) y una actividad mayor que 400 ppm contra gusano de la raíz de maíz del sur y gusano cogollero del tabaco (Hackler *et al.* 1998 Development of broad-spectrum insecticide activity from a miticide. En: *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V* (Baker *et al.*, editores), American Chemical Society, Washington DC, pp. 147-156). Estas diferencias de sensibilidad de especie pueden ser debida a diferencias de actividad intrínsecas (es decir, cambios de sitio activo), diferencias en el metabolismo y/o diferencias en la penetración. Por ejemplo, fenazaquin es extensamente metabolizado por el gusano cogollero del tabaco, lo que puede explicar la pobre eficacia contra estas especies. Además, fenazaquin es degradado más extensamente por microsomas del hígado de rata que por microsomas del hígado de truchas lo que puede explicar parcialmente la alta toxicidad del compuesto para los peces en comparación con los mamíferos. Hasta la actualidad, estas diferencias dependientes de especie en las interacciones de los compuestos con los sitios activos, o diferencias en el metabolismo o penetración son imposibles de predecir *a priori*.

30 Sorprendentemente los inventores encontraron que fenazaquin (4-*ter*-butilfenetil quinazolin-4-il éter) y ciertos inhibidores del complejo I mitocondrial son activos sobre las pulgas y garrapatas, dos grupos de artrópodos distantemente relacionados que son ectoparásitos comercialmente importantes en la cría de ganado. El compuesto 4-cloro-3-etil-1-metil-N-[4-(*p*-toliloxi)encil]pirazol-5-carboxamida se considera como activo contra parásitos animales

(ectoparásitos) tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaro de la sarna, ácaros de la cosecha, piojos, piojos del cabello, piojos y pulgas de pájaros. Entre estos parásitos se incluyen los ectoparásitos del orden *Acari* de la familia *Ixodidae*, por ejemplo, garrapatas de ganado vacuno tales como *Boophilus* spp por ejemplo *Boophilus microplus*, *Boophilus decoloratus* y *Boophilus annulatus*; *Rhipicephalus* spp tales como *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus pulchellus* y *Rhipicephalus evertsi*; *Hyalomma* spp tales como *Hyalomma truncatum*, *Hyalomma rufipes*, *Hyalomma detritum*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma dromedarii* y *Hyalomma anatolicum excavatum*; especies *Dermacentor* tales como *Dermacentor variabilis* y *Dermacentor andersoni*; *Amblyomma* spp tales como *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma herbraeum*, *Amblyomma pomposum*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma cayennense*, *Amblyomma maculatum*, *Amblyomma gemma* y *Amblyomma lepidium*; de la familia *Argasidae*, por ejemplo, *Otobius* spp tales como *Otobius megnini* y *Ornithodoros* spp tales como *Ornithodoros savignyi*, *Ornithodoros lahorensis* y *Ornithodoros tholozani*; de la familia *Psoroptidae*, por ejemplo, *Psoroptes ovis* y *Psoroptes equi*; y de la familia *Sarcoptidae* por ejemplo *Sarcoptes bovis* o *Sarcoptes scabiei*; ectoparásitos del orden *Diptera*, que incluye moscas picadoras y succionadoras; ectoparásitos del orden *Phthiraptera*, que incluye piojos succionadores y masticadores; y ectoparásitos del orden *Siphonaptera*, que incluye pero no se limita a pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) y pulga del perro (*Ctenocephalides canis*).

Los compuestos se pueden administrar por vía tópica como implantes, por administración nasal, por administración dérmica en forma de, por ejemplo, inmersión o remojo, rociado, vertido, dosificación puntual, lavado, espolvoreo, y con la ayuda de artículos moldeados que comprenden compuestos activos tales como collares, etiquetas de oreja, etiquetas de cola, bandas de extremidades, cabestros y dispositivos de marcar.

El contenido de compuesto activo de las formas de uso preparado a partir de formulaciones disponibles en forma comercial puede variar dentro de amplios límites. La concentración de compuesto activo de las formas de uso puede ser entre 0,0000001 y 95 % en peso de compuesto activo, preferentemente entre 0,0001 y 10 % en peso.

Cuando se usa para ganado vacuno, aves de corral y animales domésticos, las combinaciones de compuesto activo se pueden aplicar como formulaciones (por ejemplo polvos, emulsiones, fluidos) que comprenden compuestos activos en una cantidad de entre 1 y 80 % en peso, tanto directamente o después de una dilución entre 100 y 10.000 veces, o pueden utilizarse como un baño químico.

Los compuestos de fórmula IV se aplican a los ectoparásitos del orden *Acari*, en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida aceptable para su uso agrícola, por ejemplo, como clorhidrato o acetato, mediante tratamiento tópico de los animales, por ejemplo, por tratamiento mediante espolvoreo, inmersión o rociado con una forma de dilución acuosa. Los compuestos de Fórmula IV se usan preferentemente en forma de base libre. El grado de dilución puede variar, sin embargo se emplea preferentemente una concentración en el rango entre 0,01 y 50,0 %, en particular entre 0,02 y 10 % en peso de principio activo. El tratamiento se repite preferentemente a intervalos de entre 7 y 21 días.

El principio activo se puede formular en forma conveniente como polvo, concentrado de polvo, polvo humectable, concentrado emulsificable o como una solución, con adyuvantes convencionales sólidos o líquidos. Las composiciones de la invención particularmente preferidas son los concentrados líquidos, en especial aquellos que contienen preferentemente entre 3,0 y 50 % en peso de principio activo, que se diluyen con agua antes de usar. Dicho concentrado líquido preferentemente incluye un agente emulsificante tal como un derivado de poliglicol éter de un alcohol de alto peso molecular, mercaptano o alquilfenol con un óxido de alquileo así como también un diluyente tal como un hidrocarburo aromático líquido o aceite mineral.

Vehículos sólidos adecuados son, por ejemplo, sales de amonio y minerales naturales molidos tales como caolines, arcillas, talco, yeso, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierras de diatomeas, y materiales sintéticos molidos tales como sílice altamente disperso, alúmina y silicatos; los vehículos sólidos adecuados para gránulos son: por ejemplo rocas naturales molidas y fraccionadas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, o gránulos sintéticos de harinas orgánicas e inorgánicas, y gránulos de material orgánico tales como aserrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y cañas de tabaco; los emulsificantes apropiados y/o formadores de espuma son: por ejemplo emulsificantes no iónicos y aniónicos tales como ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcohol graso, por ejemplo poliglicol alquilaril éteres, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, o bien hidrolizados de proteínas; los dispersantes apropiados son: por ejemplo licores de desecho de lignina-sulfito y metilcelulosa.

En las formulaciones se pueden usar carboximetilcelulosa y polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o lacas, tales como goma arábica, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo, o bien fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales. Es posible usar colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio y Azul de Prusia, y colorantes orgánicos tales como colorantes de alizarina, colorantes azo y colorantes de metaloftalocianina, y nutrientes traza tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Por lo general las formulaciones comprenden entre 0,1 y 95% en peso de compuesto activo, preferentemente entre 0,5 y 90%.

La acción de los compuestos de Fórmula IV contra ectoparásitos animales se puede ver a partir de los ejemplos que siguen. Los ejemplos no cubiertos por el alcance de las reivindicaciones son con fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Actividad contra larvas de *A. americanum* en un ensayo de supervivencia a la inmersión.

5 Usando un protocolo descrito previamente que puede predecir en forma eficaz la potencia de compuestos contra garrapatas adultas en el campo (White, WH. *et al.*, An *in vitro* larval immersion microassay for identifying and characterizing candidate acaricides. J Med Entomol. 2004 Nov; 41(6):1034-42), se distribuyen compuestos de una solución madre de dimetilsulfóxido (DMSO) o DMSO 2% solo en una placa de 96 pocillos de fondo redondo y se mezclan con una solución amortiguadora acuosa que contiene etanol al 1% y Tritón X100 al 0,2%. La concentración final de DMSO no excede el 2%. Se distribuyen garrapatas estrella solitaria (lone star) en etapa de larva 10 (*Amblyomma americanum*) en los pocillos que contienen los compuestos y se sumergen durante 30 minutos. Luego se colocan las garrapatas en una bolsa para biopsia de tejidos, que se deja secar durante 1 hora. Luego de secar, se incuban las bolsas a 25°C con 95% de humedad durante 24 horas y se cuenta el número de larvas vivas y muertas. Las observaciones hechas se ilustran en la Tabla 1:

Tabla 1: Número de larvas de garrapata vivas/totales 24 horas después del tratamiento

Tratamiento:	Concentración		
DMSO	2 %		
	43/45		
Formula I	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/48	0/51	23/80
Formula II	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/69	0/77	38/85
Formula III	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/55	0/62	24/57
Formula IV	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/76	0/79	58/114

15 **Ejemplo 2: Actividad contra óvulos de *C. felis*.**

La evaluación de los compuestos de prueba contra óvulos de pulga es un ensayo que se usa comúnmente para la determinación de la eficacia comercial contra estos insectos parásitos (McTier TL *et al.*, Evaluation of the effects of selamectin against adult and immature stages of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs and cats. Vet Parasitol. 2000 Agosto 23; 91(3-4):201-12; Dryden M *et al.*, Efficacy of a topically applied formulation of metaflumizone on cats against the adult cat flea, flea egg production and hatch, and adult flea emergence. Vet Parasitol. 2007 Diciembre 15; 150(3):263-7). Se disolvieron los compuestos en acetona y se colocaron 100 µl de cada solución en viales de 5 ml y se dejaron secar al aire. Se colocaron cuarenta óvulos de pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) que tenían menos de 48 horas de vida así como también desechos de pulgas (principalmente materia fecal de pulgas adultas y escamas de piel del huésped) en los viales. Se cubrieron los viales con toallas de papel para permitir el intercambio de aire y se incubaron a 25 °C con 90 % de humedad durante 5 días, y se contó el número de larvas. Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 2:

Tabla 2: Número de larvas de pulga emergentes (por ciento de huevos totales) de 40 óvulos después de 5 días.

Tratamiento: Cantidad por vial			
Acetona	8 (20%)		
Fórmula I	1 mg	100 µg	10 µg
	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)	4 (10 %)
Fórmula II	1 mg	100 µg	10 µg
	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)	7 (17,5 %)
Fórmula III	1 mg	100 µg	10 µg
	1 (2,5 %)	0 (0 %)	1 (2,5 %)
Fórmula IV	1 mg	100 µg	10 µg
	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (15 %)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende 4-cloro-3-etil-1-metil-N-[[4-(4-metilfenoxil)fenil]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida o una sal de la misma, para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito, en el que el ectoparásito se selecciona de *Boophilus spp*, *Rhipicephalus spp*, *Dermacentor spp*, *Hyalomma spp*, *Amblyomma spp*, *Otobius spp*, *Ornithodoros spp*, *Damalinia spp*, *Stomoxys spp*, *Bovicola spp* o *Ctenocephalides spp*, y en el que el mamífero no humano se selecciona de ganado y mamíferos domésticos.
2. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición es un sólido.
3. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición es un líquido o un gel.
4. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito de acuerdo con la reivindicación 1, que es para pulverizar, sumergir o dosificar puntualmente la composición sobre el mamífero no humano.
5. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el mamífero no humano se selecciona de ganado vacuno, ovejas, cabras, cerdos, perros, gatos y caballos.
6. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento tópico comprende ajustar en el mamífero no humano un artículo sólido que comprende la composición.
7. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el artículo sólido se selecciona de un collar, una etiqueta de collar, una etiqueta de oreja, una banda de extremidad o un cabestro.
8. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento tópico de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el artículo sólido comprende un material polimérico.