

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 696**

51 Int. Cl.:

| | |
|---------------------|-----------|
| A01N 63/02 | (2006.01) |
| A61K 31/70 | (2006.01) |
| A61K 35/00 | (2006.01) |
| A61K 9/00 | (2006.01) |
| A61K 31/63 | (2006.01) |
| A61K 31/7048 | (2006.01) |
| A61P 33/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2008 PCT/US2008/084884**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2009 WO09070687**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008 E 08853615 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2222168**

54 Título: **Sistemas de disolventes para formulaciones de unción dorsal continua para combatir parásitos**

30 Prioridad:

26.11.2007 US 990205 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOGOLEWSKI, RONALD, PETER;
CLEVERLY, DOUGLAS;
THWAITES, PAUL y
SOLL, MARK, DAVID**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 693 696 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

Sistemas de disolventes para formulaciones de unción dorsal continua para combatir parásitos

- 5 **[0001]** La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento esté disponible como técnica anterior a la presente invención.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y veterinarias que proporcionan solvencia, estabilidad y/o absorción transdérmica mejoradas para sustancias farmacéuticas y veterinarias para la administración a animales, especialmente rumiantes. Además, la invención se refiere a formulaciones de unción dorsal continua para combatir parásitos en animales, tales como ganado vacuno y ovejas. En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden un disolvente que se extiende sobre la superficie aplicada para
15 proporcionar una absorción mejorada de una sustancia farmacéutica o veterinaria. En algunas realizaciones, esta invención proporciona formulaciones basadas en glicol-éter que comprenden una composición que comprende un flucicida, clorsulón (4-amino-6-tricloroetenil-1,3-benceno disulfonamida) y una sustancia antiparasitaria antihelmíntica macrólida que se selecciona de ivermectina y eprinomectina. Esta invención también proporciona una formulación de unción dorsal continua veterinaria para su uso en la erradicación, el control y/o la prevención de la infestación de
20 parásitos en animales, como el ganado bovino y ovino.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- [0003]** Los animales tales como mamíferos y aves a menudo son susceptibles a infestaciones de parásitos.
25 Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, como insectos, y endoparásitos, como filarias y gusanos.

- [0004]** Los animales de granja son particularmente susceptibles a las infestaciones de parásitos, que pueden asociarse con enfermedad y muerte o productividad reducida. Por ejemplo, el ganado se ve afectado por una gran cantidad de parásitos. Un ejemplo incluye el trematodo parásito *Fasciola hepatica* o duela hepática común. *F. hepatica* es un importante trematodo de los rumiantes domésticos y es la causa más común de enfermedad hepática en las zonas templadas del mundo. La migración de trematodos al hígado daña el tejido, dando lugar a la formación de tejido cicatricial, lo que interrumpe la función normal del hígado y disminuye la producción de albúmina. Los trematodos también ingieren glóbulos rojos directamente, lo que provoca anemia por deficiencia de hierro si las reservas de hierro del animal se agotan al reemplazar las células perdidas. La combinación de estas alteraciones
30 durante un período prolongado causa disminución del crecimiento, pérdida de peso, anemia y edema. La ganancia de peso vivo y la producción de leche pueden reducirse hasta en un 8 % en el ganado infectado moderadamente. Infecciones de importancia económica se observan en el ganado bovino y ovino en tres formas: crónica, que rara vez es fatal en el ganado bovino, pero a menudo es fatal en el ganado ovino; subaguda o aguda, que se presenta principalmente en ovejas y a menudo es letal; y junto con la "enfermedad negra" (hepatitis necrótica infecciosa), que
40 es más común en las ovejas y normalmente es letal.

- [0005]** Los animales y los seres humanos también sufren infecciones endoparasitarias que incluyen, por ejemplo, la helmintiasis, que es causada con mayor frecuencia por un grupo de gusanos parásitos descritos como nematodos o gusanos del corazón o gusanos redondos. Estos parásitos causan graves pérdidas económicas en
45 cerdos, ovejas, caballos y ganado, además de afectar a los animales domésticos y las aves de corral. Otros parásitos que se producen en el tracto gastrointestinal de los animales y los humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Chabertia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum* y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos, como los gusanos filariales y las etapas extraintestinales de
50 *Stroglyoides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

- [0006]** Además, un parásito que prevalece entre los animales de granja es el género *Boophilus* de garrapatas, especialmente los de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar porque viven en el pasto donde pastan los animales de granja. Otros parásitos importantes del ganado bovino y ovino se enumeran a continuación:

- miasis como *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Cochlyomyia hominivorax* (mosca verde botella común); miasis en ovejas como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como *blowfly strike* en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son moscas cuya larva constituye el parásito animal;

60

- moscas propiamente dichas, es decir, aquellas cuyo adulto constituye el parásito, como *Haematobia irritans* (mosca del cuerno);

- piojos tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y

5

- ácaros como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

[0007] Asimismo, los animales domesticados, tales como gatos y perros, a menudo están infestados con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

10

- pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* y similares),

- garrapatas (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyoma sp.* y similares) y ácaros (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.* y similares), piojos (*Trichodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Lignonathus sp.* y similares),
15 mosquitos (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.* y similares) y moscas (*Hematobia sp.*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.*, *Dermatobia sp.*, *Cochlyomyia sp.* y similares).

[0008] Las pulgas son un problema particular porque no solo afectan adversamente a la salud del animal o humano, sino que también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Además, las pulgas también son
20 vectores de agentes patógenos en animales, como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*), y los humanos.

[0009] 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, agentes que causan enfermedades en humanos y animales. Las principales enfermedades causadas por
25 las garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia sp.*) y rickettsiosis (también conocida como fiebre manchada de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el huésped.

30 **[0010]** Además, los ácaros y los piojos son particularmente difíciles de combatir ya que hay muy pocas sustancias activas que actúen sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.

[0011] La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser
35 dañinos para los animales y los seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, la migración de las larvas dísticas.

[0012] Los compuestos endectocidas, que muestran un grado de actividad frente a 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, como piojos, moscas azules, moscas, mosquitos, ácaros, larvas de dípteros migratorios y garrapatas, así como los endoparásitos, tales como nematodos,
40 gusanos del corazón y nematelmintos. Los compuestos de este grupo incluyen avermectinas, milbemicinas y derivados de estos compuestos, por ejemplo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, milbemectina, moxidectina o selamectina. Dichas sustancias se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 3.950.360; 4.199.569; 4.879.749; y 5.268.710.

45 **[0013]** Si bien es sabido en la técnica que a veces es posible combinar varios parasiticidas para 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 son exitosos y existe la necesidad en la técnica de formulaciones más eficaces que puedan administrarse fácilmente al animal y tengan la solvencia, estabilidad y biodisponibilidad requeridas.

50

[0014] El documento WO 2006/077429 (Norbrook Laboratories Limited) describe una formulación tópica que comprende una lactona macrocíclica y un antihelmíntico de tipo sulfonamida, p. ej. clorsulón, en un portador que facilita la administración tópica y el suministro de los ingredientes activos por vía transdérmica. El portador comprende disolventes alcohólicos, como etanol e isopropanol, con excipientes opcionales y auxiliares de
55 formulación. La eficacia de formulaciones que comprenden flucicidas, como clorsulón y sustancias parasitarias o antihelmínticas de macrólidos con lactona, como ivermectina y eprinomectina, contra un endoparásito o un ectoparásito en un huésped específico es especialmente difícil de formular debido a los desafíos para lograr la solvencia, estabilidad y biodisponibilidad necesarias.

60 **[0015]** Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de formulaciones antiparasitarias que cumplan con la

solvencia, estabilidad y biodisponibilidad necesarias de los parasiticidas a formular en la misma.

[0016] La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento esté disponible como técnica anterior a la presente invención.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017] La siguiente descripción detallada, dada a modo de ejemplo, pero sin pretender limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor en conjunto con los dibujos adjuntos, en los cuales:

10

La Figura 1 es una tabla que muestra datos analíticos para varias formulaciones de combinación de clorsulón e ivermectina.

15 La Figura 2 es una gráfica que representa los niveles plasmáticos de clorsulón a lo largo del tiempo.

La Figura 3 es un gráfico de barras que representa los niveles medios de clorsulón en plasma en varios grupos de tratamiento.

20 La Figura 4 es un gráfico que representa los niveles plasmáticos de ivermectina a lo largo del tiempo.

La Figura 5 es un gráfico de barras que representa los niveles medios de ivermectina en plasma en varios grupos de tratamiento.

25 La Figura 6 es un gráfico que representa los niveles plasmáticos de eprinomectina a lo largo del tiempo.

La Figura 7 es un gráfico que representa los niveles medios de eprinomectina en plasma de la media del ABC.

30 La Figura 8 es un gráfico que representa las concentraciones plasmáticas medias de eprinomectina en el ganado tratado.

La Figura 9 es un gráfico que representa las concentraciones plasmáticas medias de clorsulón en el ganado tratado.

RESUMEN DE LA INVENCION

35

[0018] Esta invención se refiere a sistemas disolventes que proporcionan una mayor solvencia, estabilidad y biodisponibilidad para sustancias farmacéuticas o veterinarias activas. La invención proporciona una formulación veterinaria para el tratamiento tópico, transdérmico o profilaxis de infecciones parasitarias, que comprende:

40 (a) una cantidad efectiva de clorsulón;

(b) una lactona macro cíclica seleccionada de ivermectina y eprinomectina;

(c) un éter de glicol; y

(d) un potenciador de estabilidad, en el que el potenciador de estabilidad es glicerol formal.

45 **[0019]** En ciertas realizaciones, el glicol éter usado en una formulación de la invención se selecciona del grupo que consiste en dietilenglicol monoetil éter (también conocido como "Carbitol"), dipropilenglicol monometil éter (también conocido como metil "Carbitol"), etilenglicol monoetil éter (también conocido como "Cellosolve"), etilenglicol monometil éter (también conocido como metil "Cellosolve"), propilenglicol monometil éter, etilenglicol dibutil éter (también conocido como dibutil "Cellosolve"), etilenglicol monohexil éter (también conocido como n-hexil "Cellosolve"), etilenglicol monofenil éter (también conocido como fenil "Cellosolve"), dietilenglicol dietil éter (también conocido como dietil " Carbitol ", dietilenglicol monobutil éter (también conocido como butil " Carbitol "), dietilenglicol dibutil éter (también conocido como dibutil "Carbitol ") y dietilenglicol monohexil éter (también conocido como n-hexil "Carbitol").

55 **[0020]** En otras realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden además un éster de ácido graso, tal como dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (también conocido por el nombre comercial, "miglyol"), estearato de estearilo, palmitato y miristato. Otros ejemplos de aceites neutros y ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen aceites vegetales hidrocarbonados, tales como triglicéridos líquidos de ácidos grasos que comprenden de 4 a 24 átomos de carbono (tales como triglicéridos, ácido heptanoico y ácido octanoico), aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de calabaza, aceite de semilla de uva, aceite de sésamo, aceite de

60

avellana, aceite de albaricoque, aceite de macadamia, aceite de ricino, aceite de aguacate, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico (como los disponibles comercialmente como Miglyol 810, Miglyol 812 y Miglyol 818), aceite de jojoba y manteca de karite; ésteres sintéticos, tales como ésteres sintéticos de ácidos grasos tales como, por ejemplo, aceite de purcelina, isononanoato de isononilo, miristato de isopropilo, palmitato de 2-etilhexilo, estearato de 2-octildodecilo, erucato de 2-octildodecilo e isoestearato de isoestearilo.

5 **[0021]** La formulación de la invención comprende al menos dos sustancias farmacéuticas o veterinarias activas, un flucicida y una lactona macrocíclica. El flucicida es clorsulón y la lactona macrocíclica es ivermectina o eprinomectina.

10 **[0022]** La invención proporciona formulaciones para el tratamiento o profilaxis de parásitos de animales, y en particular, vacas, ovejas, caballos, cerdos, pollos, gatos y perros, con el objetivo de librar a estos huéspedes de todos los parásitos a los que se enfrentan habitualmente. En ciertas realizaciones, la invención proporciona formulaciones de unción dorsal continua para administración a rumiantes, tales como ganado bovino, que
15 comprenden una combinación de un flucicida y una lactona macrocíclica antiparasitaria. La invención también proporciona la destrucción efectiva y duradera de ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, por ejemplo, sarna, mosquitos, moscas y piojos, y de endoparásitos, como trematodos (por ejemplo, duelas hepáticas), nematodos, tales como filarias, gusanos del corazón y gusanos redondos del tracto digestivo de los animales y los seres humanos.

20 **[0023]** Otro objetivo de la invención es proporcionar una formulación de este tipo que sea rápida y fácil de usar y completamente compatible con el uso en rebaños o manadas que contengan un gran número de animales.

[0024] En particular, esta invención proporciona una formulación veterinaria para el tratamiento tópico,
25 transdérmico o profilaxis de infecciones parasitarias, que comprende:

- (a) una cantidad efectiva de clorsulón;
- (b) una lactona macrocíclica seleccionada de ivermectina y eprinomectina;
- (c) un éter de glicol; y
- 30 (d) un potenciador de la estabilidad, en el que el potenciador de la estabilidad es glicerol formal,

para uso en el tratamiento o prevención de la infección parasitaria en un animal.

[0025] Las formulaciones de la invención pueden aplicarse tópicamente para uso en el tratamiento de
35 infestaciones parasitarias o para la profilaxis de infestaciones de parásitos en animales.

[0026] Se observa que en esta divulgación y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden significar "incluye", "incluido", "que incluyen", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en"
40 permiten elementos no recitados explícitamente, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

[0027] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y están abarcadas por la descripción detallada siguiente.
45

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0028] Esta invención se refiere a sistemas disolventes que proporcionan una mayor solvencia y estabilidad para una o más sustancias farmacéuticas o veterinarias activas. En ciertas realizaciones, las formulaciones de la
50 invención descritas en el presente documento proporcionan un alto grado de solvencia para la ivermectina o eprinomectina, al formular el principio activo en un glicol éter, tal como dietilenglicol monoetil éter o dipropilenglicol monometil éter. Las formulaciones de la invención proporcionan adicionalmente un mayor grado de estabilidad para el agente activo al comprender un potenciador de la estabilidad que es el glicerol formal. Un "potenciador de la estabilidad" es un compuesto que mejora la estabilidad de un principio activo en comparación con la estabilidad del
55 principio activo en ausencia del potenciador de estabilidad. En ausencia de un "potenciador de estabilidad" como se describe aquí, ciertos principios activos pueden degradarse rápidamente y, por lo tanto, no estar disponibles para tener un efecto terapéutico o profiláctico cuando se administran a una especie objetivo.

[0029] En algunas realizaciones, los sistemas disolventes de la invención amplían ventajosamente la eficacia
60 de una formulación farmacéutica o veterinaria proporcionando una solvencia mejorada para uno o más principios

activos. Por ejemplo, al proporcionar un sistema disolvente que mejora la solvencia de un principio activo, como una sustancia parasiticida, se puede incorporar una cantidad incrementada del agente activo en una formulación veterinaria, como una formulación para aplicación tópica y transdérmica de la sustancia, lo que permite de este modo la administración de una cantidad incrementada de la sustancia, si se desea o se requiere, para ejercer su efecto terapéutico o profiláctico. Además, en otras realizaciones, un sistema disolvente de la invención mejora la absorción y propagación de uno o más principios activos en una formulación, tal como una formulación para aplicación tópica y transdérmica de la sustancia a un animal.

10 **[0030]** Se ha descubierto sorprendentemente que la estabilidad de los compuestos de lactona macrocíclica objeto, la ivermectina y la eprinomectina, se potencian en formulaciones basadas en glicol-éter que comprenden glicerol formal.

15 **[0031]** Por lo tanto, los principios farmacéutica o veterinariamente activos de las formulaciones para unción doral continua del sujeto comprenden un potenciador de la estabilidad que es un disolvente, tal como glicerol formal, que mejora la estabilidad del agente activo. En ciertas realizaciones, las formulaciones comprenden una cantidad de glicerol formal estabilizado que mejora la estabilidad.

20 **[0032]** En algunas realizaciones, la estabilidad de un principio activo, que es una lactona macrocíclica, de una formulación de la invención se ve aumentada porque manifiesta menos del 20 % en peso de degradación de la lactona macrocíclica cuando la formulación se almacena a 50 °C durante tres meses. En otras realizaciones, se identifica menos del 15 % en peso de degradación. En otras realizaciones adicionales, se manifiesta menos del 10 % en peso de degradación. En ciertos aspectos, menos del 5 % en peso de la degradación de la lactona macrocíclica se identifica cuando una formulación que comprende la lactona macrocíclica se almacena a 50 °C durante tres meses. La estabilidad de un principio activo en una formulación de la presente invención puede evaluarse por cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, los estudios de estabilidad de un principio activo se pueden llevar a cabo a temperaturas más bajas durante largos períodos de tiempo para evaluar la estabilidad del principio activo en una formulación de la invención. Por ejemplo, el almacenamiento a 50 °C durante tres meses, como se mencionó anteriormente, puede hacerse para acelerar cualquier reacción que pueda ocurrir a una temperatura más baja, por ejemplo, 30 °C, pero que puede no manifestarse hasta por un período de tiempo más prolongado, por ejemplo, seis meses o más.

35 **[0033]** La invención se refiere a formulaciones que proporcionan un alto nivel de solvencia para una o más sustancias farmacéuticas o veterinarias. Se emplea un éter de glicol en una formulación de la invención con el fin de lograr una buena solvencia de la sustancia antiparasitaria a disolver en la formulación. Además, las formulaciones de la invención típicamente mejorarán la absorción y diseminación de las sustancias farmacéuticas o veterinarias disueltas allí.

40 **[0034]** Los ejemplos de éteres de glicol que pueden emplearse en las formulaciones de la invención incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, tripropilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter y etilenglicol monometil éter.

[0035] En ciertas realizaciones, se emplea un éster de ácido graso, tal como propilenglicol dicaprilato/dicaprato, además de un glicol éter para mejorar la solvencia del principio activo.

45 **[0036]** En realizaciones particulares, se añade una pequeña cantidad de glicerol formal, por ejemplo, 5 % o menos, en las formulaciones de la invención descritas en el presente documento, lo que mejora la estabilidad de la sustancia farmacéutica o veterinaria o sustancias disueltas en la misma. En algunas realizaciones, puede ser conveniente añadir PEG 200 a las formulaciones de la invención para apoyar la mejora de la estabilidad y la función de solvencia del glicerol formal. El glicerol formal es la mezcla de 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-hidroximetil-1,3-dioxolano (60:40). En realizaciones preferidas, el glicerol formal que se añade a una formulación de la invención es glicerol formal estabilizado. El glicerol formal estabilizado contiene típicamente 0,02 % de EDTA disódico, 0,02 % de galato de N-propilo y 0,01 % de ácido tiopropiónico. El glicerol formal, como se define aquí, incluye el glicerol formal estabilizado.

55 **[0037]** La invención proporciona además la valoración de la cantidad de potenciador de estabilidad que se añade a las formulaciones de la invención. Por ejemplo, en realizaciones en las que el potenciador de la estabilidad es glicerol formal, la cantidad de glicerol formal puede valorarse, de modo que se logre una estabilidad óptima de una sustancia farmacéutica o veterinaria en la formulación.

60 **[0038]** En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención proporcionan una mayor solvencia de las

sustancias ecto y endoparasiticidas, tales como lactonas macrocíclicas y flucicidas, respectivamente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la invención proporciona una formulación que comprende aproximadamente 17,5 % p/v de clorsulón y aproximadamente 0,5 % p/v de ivermectina. En otras realizaciones, la invención proporciona una formulación que comprende aproximadamente 17,5 % p/v de clorsulón y aproximadamente 0,1 % p/v de ivermectina.

- 5 En algunas realizaciones, la invención proporciona una formulación que comprende aproximadamente un 10 % p/v de clorsulón y aproximadamente un 0,5 % p/v de eprinomectina. En otras realizaciones, la formulación de la invención comprende aproximadamente 10 % p/v de clorsulón y aproximadamente 1,0 % p/v de eprinomectina. En otras realizaciones adicionales, la invención proporciona formulaciones que comprenden menos de 17,5 % p/v de clorsulón en combinación con una lactona macrocíclica, tal como 10 % p/v o menos de la lactona macrocíclica.
- 10 En otras realizaciones, la invención proporciona una formulación que comprende más de 17,5 % p/v de clorsulón en combinación con una lactona macrocíclica, tal como 10 % p/v o menos de la lactona macrocíclica. En realizaciones particulares, la cantidad de clorsulón presente en una formulación de la invención es de al menos aproximadamente 4 % p/v a aproximadamente 17,5 % p/v. En ciertas realizaciones, la cantidad de macrólido en una formulación de la invención es aproximadamente 0,25 % p/v. En otras realizaciones, la cantidad de macrólido es aproximadamente
- 15 0,75 % p/v.

[0039] La cantidad de una o más sustancias antiparasitarias en una formulación de la invención se puede ajustar para lograr la biodisponibilidad deseada de la sustancia en el animal al que se va a administrar la formulación. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una formulación de la invención comprende aproximadamente el

20 0,5 % p/v de una lactona macrocíclica. Puede ser conveniente aumentar la biodisponibilidad de la lactona macrocíclica en esta realización duplicando la cantidad de lactona macrocíclica en la formulación a aproximadamente el 1,0 % p/v. En otras realizaciones, puede ser conveniente aumentar la cantidad de macrólido en una formulación de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 0,75 % p/v.

- 25 **[0040]** El volumen de dosificación de una formulación de la invención también se puede ajustar según se desee. Típicamente, el volumen de dosis de una formulación de la invención será de aproximadamente 1 ml/ 10 kg. En ciertas realizaciones, el volumen de dosis de una formulación de la invención es de aproximadamente 1 ml/ 20 kg.

- 30 **[0041]** En ciertas realizaciones, la invención proporciona composiciones de vertido, en las que la composición comprende:

- (A) clorsulón;
 (B) ivermectina;
 35 (C) un éter de glicol; y
 (D) glicerol formal; o

donde la composición comprende

- 40 (A) clorsulón;
 (B) eprinomectina;
 (C) un éter de glicol; y
 (D) glicerol formal.

- 45 **[0042]** Se entiende que la expresión "formulación para unción dorsal continua" o "solución cutánea para unción dorsal continua" se refiere a una disolución lista para usar destinada a aplicarse tópicamente y localmente en el animal, preferentemente en la espalda del animal y en varios puntos o a lo largo de la línea de la espalda, y se aplica en bajo volumen, ventajosamente aproximadamente 5 a 20 ml por cada 100 kg, ventajosamente aproximadamente 10 ml por cada 100 kg, con un volumen total de 10 a 150 ml por animal, ventajosamente 50 ml. Las formulaciones de
- 50 unción dorsal continua se describen en la patente de EE.UU. n.º 6.010.710.

[0043] En algunas realizaciones, se espera que, tras la aplicación, los ingredientes activos de las formulaciones en cuestión crucen la barrera cutánea y sean absorbidos al torrente sanguíneo.

- 55 **[0044]** De este modo, esto permite una compatibilidad perfecta con las restricciones de uso en pastoreo extensivo, en términos de facilidad de uso en particular, y un espectro de actividad y eficacia, así como un período de eficacia, que son adecuados para este tipo de explotación.

- [0045]** Las formulaciones de la invención comprenden clorsulón, que es un compuesto también conocido como MK-401 (un compuesto de Merck). Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 4.001.406 y 4.062.952.
- 60

[0046] Las sustancias antihelmínticas o antiparasitarias de la lactona macrocíclica son bien conocidas por los expertos en la técnica y se obtienen fácilmente comercialmente o mediante técnicas conocidas en la técnica. Se hace referencia a la literatura técnica y comercial ampliamente disponible. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Las sustancias antihelmínticas o antiparasitarias de la lactona macrocíclica son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de al menos ciertas lactonas macrocíclicas está estrechamente relacionada, por ejemplo, al compartir un complejo anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros. Las avermectinas del producto natural se describen en la patente de EE.UU. 4.310.519 de Albers Schonberg, et al., y los compuestos de 22,23-dihidro-ivermectina se describen en Chabala, et al., patente de EE.UU n.º 4.199.569. También se hace referencia a Kitano, patente de EE.UU. n.º 4.468.390, Beuvry et al., patente de EE.UU. n.º 5.824.653, solicitud de patente europea 0 007 812 A1, publicada el 2 de junio de 1980, especificación de patente del R.U. 1 390 336, publicada el 9 de abril de 1975, solicitud de patente europea 0 002 916 A2, y patente de Nueva Zelanda n.º 237 086, entre otras. Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 5.077.308, patente de EE.UU. 4.859.657, patente de EE.UU. 4.963.582, patente de EE.UU. 4.855.317, patente de EE.UU. 4.871.719, patente de EE.UU. 4.874.749, patente de EE.UU. 4.427.663, patente de EE.UU. 4.310.519, patente de EE.UU. 4.199.569, patente de EE.UU. 5.055.596, patente de EE.UU. 4.973.711, patente de EE.UU. 4.978.677, patente de EE.UU. 4.920.148 y EP 667.054.

[0047] También se contemplan las sales de ácidos o bases farmacéutica o veterinariamente aceptables, en su caso, 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 ácidos hidrohálicos, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C1-C20 de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o con 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, α -hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tártrico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados aceptables farmacéutica o veterinariamente que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico y ácido lactobiónico.

[0048] El término "base" contempla todas las bases orgánicas o inorgánicas 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 las sales comunes de hidrocarbilo y amina heterocíclica, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina.

[0049] Para la preparación química de los productos de la invención, se considera que un experto en la materia tiene a su disposición, entre otros, todo el contenido de "Chemical Abstracts" y de los documentos que se citan en él.

[0050] La administración de la formulación de la invención puede ser intermitente en el tiempo y puede administrarse diariamente, semanalmente, quincenalmente, mensualmente, bimestralmente, trimestralmente o incluso durante períodos de tiempo más prolongados. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores como el parásito(s) que se está tratando, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el entorno en el que reside. Se encuentra dentro del nivel de habilidad del profesional determinar un período de administración específico para una situación particular.

[0051] Las formulaciones de unción dorsal continua de la invención comprenden un éter glicólico y un potenciador de la estabilidad y pueden prepararse disolviendo el(los) ingrediente(s) activo(s) en el éter glicólico. En otras realizaciones, además de un glicol éter, se puede usar otro vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie del animal hospedador que se va a tratar, la gravedad y el tipo de infección y el peso corporal del

hospedador. Los compuestos pueden administrarse continuamente, particularmente para la profilaxis, mediante procedimientos conocidos. Está bien dentro de la habilidad rutinaria del profesional determinar un régimen de dosificación particular para un hospedador y parásito específico.

5 **[0052]** La invención también se refiere a formulaciones para uso en tal procedimiento con un objetivo terapéutico destinado al tratamiento y prevención de parasitosis que tienen consecuencias patógenas.

[0053] El glicol éter en las formulaciones de la invención estará presente ventajosamente en una cantidad eficaz para mejorar la solvencia de uno o más principios activos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una
10 formulación de la invención comprenderá un glicol éter en una cantidad de aproximadamente 30-85 % p/v, tal como aproximadamente 50-75 % p/v o aproximadamente 60-75 % p/v. En otras realizaciones, la cantidad de glicol éter será aproximadamente 30-45 % p/v, aproximadamente 40-55 % p/v, aproximadamente 50-65 % p/v, aproximadamente 55-70 % p/v, aproximadamente 70-85 % p/v. En aún otras realizaciones, la cantidad de glicol éter será de aproximadamente el 55 % p/v, aproximadamente el 60 % p/v, aproximadamente el 65 % p/v,
15 aproximadamente el 70 % p/v, aproximadamente el 75 % p/v. La cantidad de glicol éter se optimizará generalmente para mejorar la disolución de la cantidad deseada de agente activo en la formulación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente activo es ivermectina en una cantidad de aproximadamente 0,5 % p/v, y la cantidad de glicol éter en la formulación es de aproximadamente 70 % p/v. En otras realizaciones, el agente activo es ivermectina en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % p/v, y la cantidad de glicol éter en la formulación es de aproximadamente
20 el 65 % p/v.

[0054] En otras realizaciones adicionales, la formulación comprende ivermectina en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % p/v y clorsulón en una cantidad de aproximadamente 17,5 % p/v, y el glicol éter está presente en una cantidad de aproximadamente 65-70 % p/v. En ciertas realizaciones, una formulación de la
25 invención comprende ivermectina o eprinomectina, en una cantidad de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 1,5 % p/v y clorsulón, en una cantidad de aproximadamente 4 % p/v a aproximadamente 20 % p/v, y el glicol éter está presente en una cantidad de aproximadamente 35-85 % p/v, de aproximadamente 40-45 % p/v, de aproximadamente 55-60 % p/v, o aproximadamente 65-70 % p/v.

30 **[0055]** En otras realizaciones, será ventajoso aumentar o disminuir la cantidad de éter de glicol para mejorar la solvencia del agente activo a disolver en el mismo. Por ejemplo, una formulación que comprende 65 % p/v de un glicol éter, tal como dipropilenglicol monometil éter, puede modificarse para comprender una mayor cantidad de glicol éter, tal como, por ejemplo, 70 % p/v, para mejorar la solvencia del principio activo que se disuelve en ella.

35 **[0056]** En otras realizaciones adicionales, una formulación de la invención comprende más de un glicol éter.

[0057] En realizaciones adicionales, se añade un éster de ácido graso, tal como propilenglicol dicaprilato/dicaprato, a la formulación para aumentar la solvencia del principio activo.

40 **[0058]** En general, los disolventes se utilizarán en proporción con la concentración de los compuestos objeto y su solubilidad en el disolvente.

[0059] Además de mejorar la solvencia de un agente activo, los sistemas disolventes de la invención comprenden un potenciador de la estabilidad, glicerol formal, que mejora la estabilidad del principio activo en la
45 formulación. La cantidad de agente de refuerzo de la estabilidad presente en una formulación de la invención puede ser baja, tal como aproximadamente del 5 % p/v o menos (por ejemplo, 1,5 % p/v). En otras realizaciones, el potenciador de la estabilidad estará presente en una cantidad de aproximadamente 5-25 % p/v, tal como, por ejemplo, 15 % p/v. En aún otras realizaciones, la estabilidad mejorada del principio activo puede alcanzarse con la adición de un potenciador de estabilidad en una cantidad que sea superior al 25 % p/v. Las soluciones según la
50 invención, que son ventajosamente oleosas, además de un glicol éter, pueden comprender un diluyente o vehículo y también un disolvente (disolvente orgánico) para el(los) principio(s) activo(s).

[0060] Los disolventes orgánicos que pueden usarse en la invención incluyen citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos tales como el éster dimetilico, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil
55 diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxi-etilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2 pirrolidona, en particular N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol y dietil ftalato, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

60 **[0061]** Además, se pueden mencionar en particular:

aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales tales como vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (en particular, C8 a C12).

5

[0062] Se puede añadir adicionalmente una sustancia emoliente y/o esparcidora y/o formadora de película, seleccionándose esta sustancia en particular de:

10 polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, polioxietileno de ésteres de sorbitán; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano, en particular aceites de polidimetilsiloxano (PDMS), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite de 45V2,

15 surfactantes aniónicos como estearatos alcalinos, en particular estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos, en particular laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbenzenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco,

20 surfactantes catiónicos como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''$, Y- en la que los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y- es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio se encuentra entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar, sales de aminas de fórmula $N^+R'R''$ en las cuales los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina se encuentra entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar,

25

tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados, en particular polisorbato 80, alquil éteres polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como éter de polioxipropileno-estireno; 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, tensioactivos anfóteros tales como los compuestos lauril sustituidos de betaína; o una mezcla de al menos dos de estos agentes.

30

[0063] El emoliente se puede usar en una proporción de 0,1 a 10 %, en particular de 0,25 a 5 %, según el volumen.

35

[0064] El objeto de la presente invención es también una formulación para su uso en la eliminación de parásitos, tales como duelas hepáticas, de vacas y ovejas que usan una solución cutánea para unción dorsal continua directa según la presente invención, a fin de obtener eficacia duradera y de amplio espectro, la solución se aplica sobre la espalda del animal, preferentemente a lo largo de la línea de la espalda en uno o más puntos.

40

[0065] Según una primera realización, la solución es para aplicación a los animales en pasto y/o antes de que lleguen al pasto, la aplicación se repite preferentemente cada mes, preferentemente cada dos meses.

[0066] Según una segunda realización, la solución es para la aplicación a los animales antes de que lleguen al "engorde a corral", siendo posible que esta aplicación sea la última antes de que los animales sean sacrificados.

45

[0067] El proceso también puede consistir en combinar estas dos realizaciones, a saber, la primera seguida por la segunda.

50 **[0068]** En todos los casos, la eficacia permite ventajosamente detener cualquier aplicación de 1 a 3 meses antes del sacrificio, en particular entre 1,5 y 2,5 meses, más particularmente aproximadamente dos meses antes del sacrificio.

[0069] Las soluciones según la invención son para aplicación utilizando cualquier medio conocido per se, como el uso de una pistola aplicadora o un matraz dosificador.

55

[0070] En algunas realizaciones, el disolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35, preferentemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30, el contenido de este disolvente en la composición global representa preferentemente el resto a 100 % de la composición. Está dentro del nivel de habilidad del profesional seleccionar un solvente adecuado en

60

base a estos parámetros.

[0071] En algunas realizaciones, el codisolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá un punto de ebullición inferior a aproximadamente 100 °C, preferentemente inferior a aproximadamente 80 °C, y tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 °C, preferentemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30; este codisolvente puede estar presente ventajosamente en la composición según una relación peso/peso (p/p) con respecto al disolvente de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2; el codisolvente es volátil para actuar en particular como promotor de secado y es miscible con agua y/o con el disolvente. Nuevamente, está dentro del nivel de habilidad del profesional seleccionar un solvente adecuado en base a estos parámetros.

[0072] El disolvente orgánico para el vehículo líquido incluye los disolventes orgánicos habitualmente aceptables conocidos en la técnica de la formulación. Estos solventes se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16th Edition (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 según la naturaleza de las fases deseadas, como el triglicérido caprílico/cáprico C8-C10 (Estasan o Miglyol 812), ácido oleico o propilenglicol.

[0073] El portador líquido también puede comprender una microemulsión. Las microemulsiones también son adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cosurfactante. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.

[0074] Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o, a la inversa, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es inferior a 200 nm (1000 a 100 000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas de superficie activa (SA) y cosuperficie activa (Co-SA) que, al disminuir la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

[0075] La fase aceitosa se puede formar en particular a partir de aceites minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglicosilados insaturados o a partir de triglicéridos, o alternativamente a partir de mezclas de tales compuestos. La fase oleosa comprende preferentemente triglicéridos y más preferentemente triglicéridos de cadena media, por ejemplo, triglicéridos caprílicos/cápricos C8-C10. La fase oleosa representará, en particular, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 %, más particularmente de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 %, preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 %, v/v de la microemulsión.

[0076] La fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, glicol éteres, polietilenglicoles o glicerol. Se prefieren especialmente propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter y dipropilenglicol monoetil éter. En general, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 % v/v en la microemulsión.

[0077] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C8-C10 poliglicolizados o poligliceril-6 dioleato. Además de estos surfactantes, los cosurfactantes incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

[0078] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes discutidos anteriormente, por ejemplo, fase acuosa, tensioactivo y cosurfactante. Sin embargo, está bien dentro del nivel de habilidad del profesional usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación.

[0079] La relación entre cosurfactante y tensioactivo será preferentemente de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. Preferentemente habrá de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % v/v de tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55 % v/v de cosurfactante en la microemulsión.

[0080] De manera similar, los codisolventes también son bien conocidos por un profesional en la técnica de la formulación. Los codisolventes preferidos son aquellos que promueven el secado e incluyen, por ejemplo, etanol absoluto, isopropanol (2-propanol) o metanol.

[0081] 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), preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 %.

60

[0082] Los inhibidores de la cristalización que se pueden usar en la invención incluyen:

- polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa sódica; o derivados acrílicos, como los 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; alquilsulfatos, en particular laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados del aceite de coco,

- tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N+R'R''R'''R'''' Y-$, 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 un anión haluro, sulfato o sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los surfactantes catiónicos que se pueden usar,

- sales de aminas de fórmula $N+R'R''R'''$, en las que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los surfactantes catiónicos que se pueden usar,

- tensioactivos no iónicos, como, por ejemplo, ésteres polioxietilenados de sorbitán, en particular polisorbato 80, o alquil éteres polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno,

- tensioactivos anfóteros, como los compuestos lauril sustituidos de betaína,

- o preferentemente una mezcla de al menos dos de los compuestos enumerados anteriormente.

[0083] En una realización particularmente preferida, se usará un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente tensoactivo. Estos agentes se seleccionarán en particular de los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

[0084] Los agentes formadores de película particularmente preferidos de tipo polimérico incluyen:

- los distintos niveles de polivinilpirrolidona,

- alcoholes de polivinilo, y

- copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

[0085] Los agentes tensioactivos especialmente preferidos incluyen los fabricados de tensioactivos no iónicos, preferentemente ésteres polioxietilenados de sorbitán y en particular los distintos niveles de polisorbato, por ejemplo, Polisorbato 80.

[0086] El agente formador de película y el agente tensoactivo pueden incorporarse en particular en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otro lugar.

[0087] La pareja así constituida asegura, de manera notable, los objetivos de ausencia de cristalización en el pelaje y de mantenimiento del aspecto cosmético del pelaje, es decir, sin una tendencia a adherirse o a un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

[0088] Los agentes antioxidantes particularmente preferidos son los convencionales en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

[0089] Los adyuvantes de formulación discutidos anteriormente son bien conocidos por el experto en esta técnica y pueden obtenerse comercialmente o mediante técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se

preparan generalmente mediante una simple mezcla de los constituyentes como se definió anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y luego se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

- 5 **[0090]** Otras ventajas y características de la invención se harán evidentes al leer la siguiente descripción, dada a modo de ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1: Formulación

[0091] Se llevaron a cabo experimentos para establecer la solubilidad efectiva del clorsulón y la ivermectina cuando se combinaron a ciertas concentraciones. En experimentos de solubilidad, los activos se probaron al doble de la concentración objetivo para evaluar el potencial de solubilidad con la posible adición de excipientes diluyentes
15 suplementarios.

[0092] La pantalla de solubilidad inicial demostró un rango de solventes con la capacidad de solubilizar los ingredientes activos a una concentración nominal de aproximadamente el 200 % (resumido en la Tabla 1). Además del examen de las soluciones para mayor claridad, las muestras envejecidas (2 meses a 25 °C) se examinaron
20 cromatográficamente para determinar la degradación. A través de estudios de degradación forzada, se demostró que el clorsulón es el más estable de los dos compuestos activos y, por lo tanto, se utilizó ivermectina como marcador inicial para indicar la estabilidad del producto. Estos datos proporcionaron una indicación de compatibilidad con excipientes.

25

Tabla 1

| ID de la muestra | DISOLVENTE/MEZCLA | EVALUACIÓN |
|------------------|-----------------------------|--|
| 01 | Glicerol formal (GF) | Soluble con 10 min de sonicación |
| 02 | Propilenglicol (PG) | Soluble con 15 min de sonicación |
| 04 | N-metil pirrolidona | Soluble con 10 min de sonicación |
| 06 | Carbonato de propileno | Soluble con 10 min de sonicación |
| 08 | Arcosolv DPM (ACS) | Soluble con 10 min de sonicación |
| 10 | Tetraglicol | Soluble con 15 min de sonicación |
| 11 | Carbitol (Transcutol) (CBT) | Soluble con 10 min de sonicación |
| 12 | GF/PG 50:50 | Soluble con 10 min de sonicación |
| 15 | PEG 200/ CBT 60:40 | No es soluble tras la sonicación, pero se disuelve con el tiempo |

[0093] Los datos en la Tabla 2 se refieren al % del área cromatográfica del componente B_{1a} de la ivermectina.

Tabla 2. % del área, Ivermectina B_{1a}

| ID de la muestra | DISOLVENTE/MEZCLA | % del área, IVERMECTINA |
|------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 01 | Glicerol formal (GF) | 96,1 |
| 02 | Propilenglicol (PG) | 80,8 |
| 04 | N-metil pirrolidona | 70,8 |
| 06 | Carbonato de propileno | Nil |
| 08 | Arcosolv DPM (ACS) | 77,7 |
| 10 | Tetraglicol | 86,1 |
| 11 | Carbitol (Transcutol) (CBT) | 71,4 |
| 12 | GF/PG 50:50 | 95,6 |
| 15 | PEG 200/ CBT 60:40 | 92,6 |

[0094] El novedoso efecto estabilizador del glicerol formal se incorporó en las formulaciones posteriores junto con el uso del ingrediente, miglyol 840 (dicaprilato/ dicaprato de propilenglicol).

5

[0095] Se prepararon una serie de muestras de pequeño volumen (5 - 10 ml) que incorporan miglyol 840 y glicerol formal. Los detalles de estas formulaciones se muestran en la Tabla 6.

[0096] Las muestras se prepararon mediante la adición del(de los) ingrediente(s) activo(s) a un vial de vidrio con tapón de rosca de 20 ml. Se añadieron disolventes/excipientes y el vial se agitó/sonicó a temperatura ambiente para disolver los principios activos (PA) y la muestra se homogeneizó mediante agitación.

10

[0097] Se hicieron lotes más grandes (100 ml) de formulaciones para uso en estudios de estabilidad preliminares.

15

[0098] La eprinomectina también se incluyó en los estudios de formulación a la misma concentración de producto final que la ivermectina (0,5 % p/v). Las formulaciones mostradas en la Tabla 3 se controlaron para determinar la estabilidad.

[0099] La Tabla 4 muestra detalles de los datos de estabilidad generados a partir de las formulaciones de la Tabla 3.

20

Table 3. Resumen de la formulación de estabilidad

| Formulación | Detalles de formulación | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------------------|-----|------|----------|----------|---------|----|-------------|-----|-----|------|
| | IVN | EPN | CLS | Carbitol | Arcosolv | PEG 200 | GF | Miglyol 840 | IPA | CAP | TEA |
| 1 | 0,5 | - | 17,5 | 70 | - | - | 5 | 25 | - | - | - |
| 2 | 0,5 | - | 17,5 | - | 65 | - | 5 | 30 | - | - | - |
| 3 | 0,5 | - | 17,5 | - | - | - | 15 | - | 65 | 15 | 0,05 |
| 4 | 0,5 | - | 17,5 | - | 65 | - | 5 | 30 | - | - | - |
| 5 | 0,5 | - | 17,5 | - | 70 | 5 | - | 25 | - | - | - |
| 6 | 0,5 | - | 17,5 | 75 | - | - | - | 25 | - | - | - |
| 7 | 0,5 | - | 17,5 | 75 | - | - | - | 25 | - | - | - |
| 8 | - | 0,5 | 17,5 | 70 | - | - | 5 | 25 | - | - | - |
| 9 | - | 0,5 | 17,5 | - | 65 | - | 5 | 30 | - | - | - |

Carbitol = Transcutol

Tabla 4. Perspectiva general de la estabilidad

| Número de formulación | CLS mg/g | | | | | IVN / EPN mg/g | | | | |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------------|----------|----------|----------|----------|
| | Inicial | 1M 50 °C | 2M 50 °C | 3M 50 °C | % Cambio | Inicial | 1M 50 °C | 2M 50 °C | 3M 50 °C | % Cambio |
| 1 | 144 | 148 | 140 | 146 | 1,5 | 4,03 | 3,89 | 3,81 | 3,79 | -6,0 |
| 2 | 149 | 153 | 146 | 154 | 3,4 | 4,08 | 4,05 | 3,95 | 3,94 | -3,4 |
| 3 | 176 | 175 | 181 | 175 | -0,6 | 4,71 | 4,69 | 4,76 | 4,63 | -1,7 |
| 4 | 151 | 151 | 154 | 155 | 2,8 | 4,01 | 4,00 | 4,03 | 4,01 | 0,0 |
| 5 | 148 | 151 | 144 | 150 | 1,6 | 4,09 | 3,76 | 3,75 | 3,78 | -7,6 |
| 6 | 146 | 146 | 142 | 147 | 1,1 | 4,07 | 2,85 | 2,76 | 2,89 | -29,0 |
| 7 | 145 | 146 | 142 | 149 | 3,1 | 4,04 | 2,03 | 1,90 | 2,03 | -49,8 |
| 8 | 151 | 145 | 148 | 147 | -2,6 | 4,29 | 4,10 | 4,18 | 3,86 | -10,0 |
| 9 | 153 | 150 | 153 | 156 | 1,6 | 3,90 | 4,26 | 4,32 | 4,30 | 10,3 |

[0100] El análisis de estos datos indicó que el clorsulón es esencialmente estable en todas las formulaciones.

5 En común con los lotes de ivermectina, la eprinomectina se estabiliza mediante la adición de glicerol formal. Además, el descubrimiento de que el PEG proporcionó cierta estabilización a la formulación es igualmente novedoso.

[0101] Las formulaciones 1, 2 y 3 de la Tabla 3 pueden prepararse en una cantidad adecuada para suministrar producto para un estudio de farmacocinética (PK) y eficacia *in vivo*. Concomitante con este estudio, las muestras de estas formulaciones se colocaron en estabilidad a 30 °C, 40 °C y 50 °C (HR ambiental) en botellas de HDPE (polietileno de alta densidad). Los lotes de producto (1L) se prepararon según la Tabla 7 y se probaron utilizando los procedimientos analíticos desarrollados que se describen a continuación. Los datos analíticos de estos lotes se muestran en la Figura 1.

15

[0102] Los datos de la prueba de estabilidad pertenecientes a estos lotes, detallados en la Tabla 5, indican que los lotes durante el período de almacenamiento de tres meses se mantuvieron estables en todas las condiciones de almacenamiento.

20 **[0103]** La tabla 6 representa diversas formulaciones de principio activo en glicol éteres, glicerol formal y Miglyol 840 (% v/v) (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol).

[0104] La tabla 7 representa distintas formulaciones de combinación de clorsulón e ivermectina, que se prepararon y emplearon en estudios farmacocinéticos *in vivo* en ganado bovino. Estos resultados del estudio farmacocinético se presentan en las Figuras 2-5.

[0105] Las formulaciones de combinación de eprinomectina y clorsulón también se prepararon y emplearon en estudios farmacocinéticos *in vivo* en bovinos. Estas formulaciones se presentan en la Tabla 8. Los estudios de estabilidad pertenecientes a la Tabla 8 se detallan en la Tabla 9. Los resultados del estudio farmacocinético *in vivo* relacionados con la eprinomectina se presentan en las Figuras 6-7.

[0106] Además, las formulaciones de combinación de eprinomectina y clorsulón también se prepararon de manera similar, por lo que contenían una concentración de clorsulón que era inferior al 10 % p/v, a saber, formulaciones de combinación de eprinomectina y clorsulón en las que la concentración de clorsulón era del 7,5 % p/v o 5 % p/v.

35

Ejemplo 2: Metodología analítica

[0107] Para evaluar la estabilidad de las formulaciones, se desarrollaron procedimientos analíticos (descritos a continuación) para analizar cada principio activo y monitorear cualquier degradación.

5 Ensayo de ivermectina e identificación de degradación

[0108] Este ensayo de HPLC se desarrolló como un procedimiento de estandarización externo que implica la dilución volumétrica de una cantidad pesada con precisión de material estándar y muestra. El procedimiento cromatográfico comprende una elución isocrática y la detección de componentes de analito utilizando los parámetros de ejecución siguientes:

Tabla 10

| ESTADO | CONFIGURACIÓN |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Columna: | Onyx monolítica C18, 100 x 4,5 mm |
| Temperatura de columna: | 30 °C |
| Fase móvil: | 100 % (acetonitrilo : agua 70:30) |
| Velocidad de flujo: | 1,0 ml/min |
| Longitud de onda: | 246 nm |
| Volumen de inyección: | 201,1 l |
| Tiempo en marcha: | 25 min |

Ensayo del clorsulón e identificación de degradación

15

[0109] Este ensayo de HPLC se desarrolló como un procedimiento de estandarización externo que involucra la dilución volumétrica de una cantidad pesada con precisión de material estándar y muestra. El procedimiento cromatográfico comprende una elución isocrática y la detección de componentes de analito utilizando los parámetros de ejecución siguientes:

20

Tabla 11.

| ESTADO | CONFIGURACIÓN |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Columna: | Onyx monolítica C18, 100 x 4,5 mm |
| Temperatura de columna: | 25 °C |
| Fase móvil: | 100 % (acetonitrilo : agua 21:79) |
| Velocidad de flujo: | 2,0 ml/min |
| Longitud de onda: | 268 nm |
| Volumen de inyección: | 2 µl |
| Tiempo en marcha: | 20 min |

[0110] Para dilucidar posibles componentes de degradación, las soluciones de componentes activos se sometieron a condiciones de degradación forzada de ácido, base y peróxido a temperatura elevada.

25

[0111] Las muestras que contenían ivermectina y clorsulón se prepararon en acetonitrilo y se sometieron a condiciones de degradación ácidas (unas gotas de ácido fosfórico), alcalinas (unas gotas de hidróxido de sodio IN) y peróxidas (una pequeña cantidad de peróxido de t-butilo o peróxido de hidrógeno). Las muestras se analizaron primero en busca de signos de degradación después de unos pocos días a temperatura ambiente. Si, después de este tiempo, no había signos de degradación, las muestras se "estresaban" aún más por el almacenamiento a 40 °C.

30

Ejemplo 3: Datos farmacocinéticos.

[0112] A continuación, se proporcionan procedimientos de ensayo de HPLC que se utilizaron para la determinación de los niveles de ivermectina y clorsulón, respectivamente, en plasma de ganado bovino al que se habían aplicado tópicamente las formulaciones de combinación de ivermectina y clorsulón indicadas (Figuras 2-5). Para la ivermectina, se usó un procedimiento de estandarización interno utilizando avermectina B₁ que implica la extracción con acetato de etilo y la derivación por adición secuencial de trietilamina y anhídrido trifluoroacético. El procedimiento cromatográfico comprendió una elución isocrática y detección de componentes de analito utilizando los parámetros de ejecución que se muestran a continuación.

40

[0113] Condiciones operativas de HPLC para el análisis de la ivermectina B_{1a}:

Tabla 12

| Análisis de la ivermectina B _{1a} y la avermectina B _{1a} | |
|---|--|
| Modo de elución | Isocrático |
| Fase móvil | Acetonitrilo: Tetrahidrofurano: MilliQ Agua (56:30:14) |
| Velocidad de flujo | 1,6 mL / min |
| Volumen de inyección de la muestra | 5-10 mL |
| Longitud de onda de detección (fluorescencia) | 470 nm |
| Longitud de onda de excitación (fluorescencia) | 360 nm |
| Tiempo en marcha | Aprox 10 min |
| Tiempo de elución (avermectina B _{1a} IS) | 3,95 – 4,74 min |
| Tiempo de elución (ivermectina B _{1a}) | 5,77 – 7,18 min |

[0114] Para el clorsulón, se usó un procedimiento de estandarización interna que usa fenacetina que involucra la extracción con acetonitrilo. El procedimiento cromatográfico comprendió una elución isocrática y la 5 detección de los componentes del analito utilizando los parámetros de ejecución que se muestran a continuación.

[0115] Condiciones de operación de HPLC para el análisis del clorsulón:

Tabla 13

| Análisis del clorsulón y la fenacetina | |
|--|---|
| Modo de elución | Isocrático |
| Fase móvil | Acetonitrilo: Potasio 0,1 M Tampón de fosfato dibásico pH 7 en Agua Milli-Q (3:7) |
| Velocidad de flujo | 1,0 mL / min |
| Volumen de inyección de la muestra | 5-10 µL |
| Longitud de onda de detección (absorbancia λ) | 265 nm |
| Tiempo en marcha | 10 min |
| Tiempo de elución (fenacetina IS) | 4,29 – 5,18 min |
| Tiempo de elución (ivermectina B _{1a}) | 5,91 – 7,69 min |

10

[0116] Los datos farmacocinéticos pertenecientes al clorsulón se presentan en las Figuras 2-3. A partir de estos resultados, cada una de las formulaciones de vertido (clorsulón p/v al 17,5 %) parece ser significativamente más biodisponible que el clorsulón en la formulación comercial inyectable de IVOMEC Plus (clorsulón p/v al 2 %). Estos hallazgos sugieren que el clorsulón se absorbe adecuadamente de estas formulaciones después de la 15 aplicación tópica y que la actividad de flucicida debería ser fácilmente alcanzable. Además, en algunas realizaciones, la concentración del clorsulón puede reducirse a 10 % o 5 % p/v, con beneficios estadísticamente significativos para la ecuación de valor potencial.

[0117] Los datos farmacocinéticos pertenecientes a la ivermectina se presentan en las Figuras 4-5. La 20 biodisponibilidad de la ivermectina puede aumentarse aumentando la cantidad de ivermectina en la formulación de la invención, por ejemplo, duplicando la cantidad de ivermectina de 0,5 % p/v a aproximadamente 1,0 % p/v. En otras realizaciones, la biodisponibilidad de la ivermectina puede aumentarse aumentando la cantidad a aproximadamente el 0,75 % p/v.

[0118] Los datos farmacocinéticos también se generaron con las formulaciones de eprinomectina detalladas en la Tabla 8. Estos datos se presentan en las Figuras 6-7. Cuando se incrementó a alrededor de 1,0 % p/v, el ABC 25 medio plasmático observado de eprinomectina (D0 a 14) fue mayor para la formulación del Grupo 2 (1 % p/v eprinomectina) en comparación con EPRINEX PO (0,5 % eprinomectina), la formulación para unción dorsal continua comercial. Estos resultados demuestran que, al aumentar la concentración del macrólido, en este caso las 30 concentraciones de eprinomectina a aproximadamente 1,0 % p/v, la biodisponibilidad del macrólido (eprinomectina en estos resultados) puede aumentar. Al igual que con la ivermectina mencionada anteriormente, la biodisponibilidad

de la eprinomectina se puede aumentar aumentando la cantidad de eprinomectina en la formulación de la invención, por ejemplo, duplicando la cantidad como se hizo en la Formulación 1 utilizada en los estudios farmacocinéticos, cuyos resultados se presentan en Figuras 6-7. En otras realizaciones, la biodisponibilidad de la eprinomectina puede aumentarse aumentando la cantidad a aproximadamente el 0,75 % p/v.

5

Ejemplo 4. Eficacia terapéutica contra duelas hepáticas adultas en ganado.

[0119] Se realizó un estudio para evaluar la eficacia contra infecciones inducidas por *Fasciola hepatica* madura y nematodos gastrointestinales adultos en ganado tratado (Día 0) con una formulación tópica de eprinomectina (1 % p/v) más clorsulón (10 % p/v) . Se utilizaron dieciocho vacas Braunvieh sanas de entre 6 y 12 meses y con un peso de 200 a 300 kg. Los animales estaban libres de nematodos y duelas antes de la inducción de infecciones experimentales de la siguiente manera:

Tabla 14

| Especie | Número de larvas infectivas | Día de inoculación |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| <i>Fasciola hepatica</i> | 400 - 500 | -98 |
| <i>Trichostrongylus axei</i> | 10 000 – 20 000 | -21 |
| <i>Cooperia punctata</i> | 10 000 – 20 000 | -28 |
| <i>Cooperia oncophora/surnabada</i> | 10 000 – 20 000 | -21 |
| <i>Nematodirus helvetianus</i> | 3000 - 5000 | -28 |
| <i>Ostertagia ostertagi/lyrata</i> | 10 000 – 20 000 | -28 |

15

[0120] Los animales se asignaron al azar a un grupo de control no medicado o al grupo tratado (1 ml/ 10 kg de peso corporal) en función de una clasificación según el peso corporal previo al tratamiento.

[0121] Se recogió plasma para el análisis de las concentraciones de eprinomectina y clorsulón en los días -1, 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14 y 21. Estos resultados se presentan en las Figuras 8-9.

[0122] Los animales se sacrificaron en el día 21 para la recuperación del parásito (hígado: recuento total de *Fasciola*; abomaso: alícuota del 10 %; abomaso en remojo: alícuota del 10 %; intestino delgado: alícuota del 10 %).

25 **RESULTADOS:** Recuentos de duelas 21 días después del tratamiento (si procede)

[0123]

Tabla 15

| Grupo | Replicado | <i>Fasciola hepatica</i> |
|-------------------------|------------------|---------------------------------|
| 1 | 1 | 166 |
| Control, | 2 | 223 |
| Sin medicar | 3 | 50 |
| | 4 | 47 |
| | 5 | 76 |
| | 6 | 57 |
| | 7 | 29 |
| | 8 | 127 |
| | 9 | 159 |
| Media geométrica | | 84,77 |
| | | |

| | | |
|---------------------------------|---|----------------|
| 2 | 1 | 0 |
| Eprinomectina 1% w/v | 2 | 0 |
| Clorsulón 10% w/v | 3 | 0 |
| 1 ml/10 kg de peso corporal | 4 | 2 |
| Una vez por vía tópica el día 0 | 5 | 0 |
| | 6 | 0 |
| | 7 | 0 |
| | 8 | 0 |
| | 9 | 1 |
| Media geométrica | | 0,22 |
| Eficacia | | 99,74 % |

[0124] Estos resultados proporcionan un ejemplo de una formulación según la invención que cuando se aplica tópicamente al ganado infectado con nematodos y duelas hepáticas, sorprendentemente proporciona niveles adecuados de ambos principios activos suficientes para controlar estos parásitos. La formulación no solo es estable, sino que también proporciona una dosis tópica útil y conveniente que, cuando se aplica como unci3n dorsal continua sobre la espalda del ganado, proporciona niveles adecuados en plasma de dos compuestos químicamente distintos para controlar un rango de endoparásitos, incluidos los trematodos y nematodos.

Tabla 5. Estabilidad de las muestras del estudio de eficacia de PK del clorsulón y la ivermectina

| N.º de formulación | Condiciones de almacenamiento | Ivermectina % w/v | | | | | | Clorsulón % w/v | | | | | |
|--------------------|-------------------------------|-------------------|-------|---------|---------|----------|---------|-----------------|---------|---------|----------|--|--|
| | | Inicial | 1 Mes | 2 Meses | 3 Meses | % Cambio | Inicial | 1 Mes | 2 Meses | 3 Meses | % Cambio | | |
| 1 | 30 °C | 0,496 | 0,489 | 0,490 | 0,492 | 0,2 | 17,36 | 17,15 | 17,32 | 17,35 | -0,1 | | |
| | 40 °C | | 0,488 | 0,495 | 0,490 | -1,2 | | 17,46 | 17,46 | 17,55 | 1,1 | | |
| | 50 °C | | 0,490 | 0,495 | 0,491 | -1,0 | | 17,63 | 17,57 | 17,65 | 1,6 | | |
| 2 | 30 °C | 0,500 | 0,494 | 0,472 | 0,492 | -1,6 | 17,47 | 17,54 | 17,35 | 17,43 | -0,2 | | |
| | 40 °C | | 0,492 | 0,499 | 0,494 | -1,2 | | 17,56 | 17,56 | 17,57 | 0,6 | | |
| | 50 °C | | 0,497 | 0,498 | 0,492 | -1,6 | | 17,02 | 17,51 | 17,96 | 2,8 | | |
| 3 | 30 °C | 0,500 | 0,489 | 0,501 | 0,491 | -1,8 | 17,21 | 16,73 | 17,46 | 17,43 | 1,3 | | |
| | 40 °C | | 0,485 | 0,494 | 0,490 | -2,0 | | 17,21 | 17,66 | 17,40 | 1,1 | | |
| | 50 °C | | 0,493 | 0,497 | 0,499 | -0,2 | | 16,84 | 17,76 | 17,61 | 2,3 | | |

Tabla 6. Distintas formulaciones de principios activos (tal y como se indica) en Miglyol 840, glicerol formal y éteres de glicerol (% v/v)

| Muestra | Ivermectina (% p/v) | Clorsulón (% p/v) | Carbitol | Glicerol formal | Miglyo I 840 | Arcosolve | PE G 200 | PPG |
|---|-----------------------|-------------------|----------|-----------------|--------------|-----------|----------|-----|
| 1 | - | 35 | 70 | 5 | 25 | - | - | - |
| 2 | - | 17,5 | 70 | 5 | 25 | - | - | - |
| 3 | - | 35 | 64 | 4,8 | 31 | - | - | - |
| 4 | - | 35 | 47 | 3,1 | 50 | - | - | - |
| 5 | - | 32 | 50 | 2,9 | 46 | - | - | - |
| 6 | - | 15 | 32 | 35,3 | 34 | - | - | - |
| 7 | - | 35 | 55 | 5 | 40 | - | - | - |
| 8 | - | 35 | - | 5 | 50 | 45 | - | - |
| 9 | 1 | 35 | 65 | 5 | 30 | - | - | - |
| 10 | 1 | 35 | 65 | 10 | 25 | - | - | - |
| 11 | - | 35 | - | 5 | 30 | 65 | - | - |
| 12 | - | 32 | 50 | 4,5 | 36 | - | - | 9 |
| 13 | - | 32 | 50 | 4,5 | 36 | - | 9 | - |
| 14 | - | 35 | 75 | 5 | 20 | - | - | - |
| 15 | - | 35 | 70 | - | 25 | - | 5 | - |
| 16 | 1 | 35 | - | - | 25 | 70 | 5 | - |
| 17 | 0,5 | 17,5 | 70 | 5 | 25 | - | - | - |
| 18 | 0,5 | 17,5 | 70 | 5 | 25 | - | - | - |
| 19 | 0,5 | 17,5 | - | 5 | 30 | 65 | - | - |
| 20 | 0,5 | 17,5 | - | 5 | 30 | 65 | - | - |
| 21 | 0,5 | 17,5 | - | - | 25 | 70 | 5 | - |
| 22 | 0,5 | 17,5 | 75 | - | 25 | - | - | - |
| 23 | 0,5 | 17,5 | 75 | - | 25 | - | - | - |
| PPG = Propilenglicol, PEG = Polietilenglicol | | | | | | | | |
| Muestra | Eprinomectina (% p/v) | Clorsulón (% p/v) | Carbitol | Glicerol formal | Miglyo I 840 | Arcosolve | PE G 200 | PPG |
| 24 | 0,5 | 17,5 | 70 | 5 | 25 | - | - | - |
| 25 | 0,5 | 17,5 | - | 5 | 30 | 65 | - | - |
| Muestra | Ivermectina (% p/v) | Clorsulón (% p/v) | IPA | Glicerol formal | CAP | TEA | | |
| 26 | 0,5 | 17,5 | 70 | 5 | 25 | - | | |
| IPA = Alcohol isopropilo, TEA = Trietilamina, CAP = Ingrediente patentado miristato de isopropilo y cetosteárico etilhexanoato. | | | | | | | | |

Tabla 7. Ejemplos de formulación del clorsulón y la ivermectina

| Número de formulación | Grupo de tratamiento | Clorsulón (% p/v) | Ivermectina (% p/v) | Carbitol (% p/v) | Arcosolv (% p/v) | Glicerol formal (% p/v) | Miglyol 840 (% p/v) | IPA (% p/v) | Crodamol CAP (% p/v) | TEA (% p/v) |
|--|----------------------|-------------------|---------------------|------------------|------------------|-------------------------|---------------------|-------------|----------------------|-------------|
| 1 | Grupo 2 | 17,5 | 0,5 | 70 | - | 5 | 25 | - | - | - |
| 2 | Grupo 3 | 17,5 | 0,5 | - | 65 | 5 | 30 | - | - | - |
| 3 (Formulación control, similar a: formulación para unción dorsal continua IVOMEC) | Grupo 4 | 17,5 | 0,5 | - | - | 15 | - | 65 | 15 | 0,05 |

Transcutol
(Metil) Carbitol = Diethylenglicol monoetil éter
Arcosolv DPM = Dipropilenglicol monometil éter
TEA = Trietanolamina
IPA = Isopropanol
Miglyol 840 = Propilenglicol dicaprilato/dicaprato

Tabla 8. Ejemplos de formulación del clorsulón y la eprinomectina

| Número de formulación | Grupo de tratamiento | Clorsulón (% p/v) | Eprinomectina (% p/v) | Carbitol (% p/v) | Glicerol formal (% p/v) | Miglyol 840 (% p/v) | BHT (% p/v) |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------|
| 1 | Grupo de tratamiento 2 | 10 | 1,0 | 40 | 5 | 43 | 0,05 |
| 2 | Grupo de tratamiento 3 | 10 | 0,5 | 58 | 5 | 25 | 0,05 |
| 3 | Grupo de tratamiento 4 | 10 | 0,5 | 40 | 5 | 43 | 0,05 |

Tabla 9. Estabilidad de las muestras de PK del clorsulón y la eprinomectina

| N.º de formulación | Condiciones de almacenamiento | Eprinomectina % p/v | | | | | Clorsulón % p/v | | | | |
|--------------------|-------------------------------|---------------------|-------|---------|---------|----------|-----------------|-------|---------|---------|----------|
| | | Inicial | 1 Mes | 2 Meses | 3 Meses | % Cambio | Inicial | 1 Mes | 2 Meses | 3 Meses | % Cambio |
| 1 | 30 °C | 1,013 | 1,007 | 1,014 | 0,999 | -1,38 | 9,92 | 9,82 | 9,86 | 9,89 | -0,30 |
| | 40 °C | | 1,008 | 1,008 | 1,011 | -0,20 | | 9,88 | 9,92 | 9,83 | -0,91 |
| | 50 °C | | 1,012 | 1,018 | 1,001 | -1,18 | | 9,86 | 9,91 | 9,95 | 0,30 |
| 2 | 30 °C | 0,517 | 0,521 | 0,519 | 0,521 | 0,77 | 10,04 | 10,26 | 9,82 | 10,03 | -0,10 |
| | 40 °C | | 0,520 | 0,518 | 0,517 | 0,00 | | 10,29 | 10,19 | 10,21 | 1,69 |
| | 50 °C | | 0,519 | 0,521 | 0,517 | 0,00 | | 10,30 | 10,16 | 10,07 | 0,30 |
| 3 | 30 °C | 0,510 | 0,507 | 0,509 | 0,505 | -0,98 | 9,87 | 9,96 | 9,92 | 9,93 | -0,41 |
| | 40 °C | | 0,507 | 0,506 | 0,505 | -0,98 | | 9,97 | 9,89 | 9,97 | 1,01 |
| | 50 °C | | 0,504 | 0,509 | 0,507 | -0,59 | | 9,99 | 9,98 | 10,00 | 1,32 |

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para unción dorsal continua veterinaria para el tratamiento tópico, transdérmico o la profilaxis de infecciones parasitarias, que comprende:
- 5
- (a) una cantidad efectiva de clorsulón;
 - (b) una lactona macrocíclica seleccionada de ivermectina y eprinomectina;
 - (c) un éter de glicol; y
 - (d) un potenciador de estabilidad, en el que el potenciador de estabilidad es glicerol formal.
- 10
2. La formulación para unción dorsal continua veterinaria de la reivindicación 1, en la que el glicerol formal está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % p/v o menos.
3. La formulación para unción dorsal continua veterinaria de la reivindicación 1, en la que el glicol éter se
- 15 selecciona del grupo que consiste en: dietilenglicol monoetil éter y dipropilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, etileno glicol dibutil éter, etilenglicol monohexil éter, etilenglicol monofenil éter, dietilenglicol dietil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol dibutil éter y dietilenglicol monohexil éter.
- 20
4. La formulación para unción dorsal continua veterinaria de la reivindicación 1, que comprende además dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, estearato de estearilo, palmitato y miristato.
5. Una formulación para unción dorsal continua veterinaria para el tratamiento tópico, transdérmico o la profilaxis de infecciones parasitarias, que comprende:
- 25
- (a) una cantidad efectiva de clorsulón;
 - (b) una lactona macrocíclica seleccionada de ivermectina y eprinomectina;
 - (c) un éter de glicol; y
 - (d) un potenciador de la estabilidad, en el que el potenciador de la estabilidad es glicerol formal,
- 30 para uso en el tratamiento o prevención de la infección parasitaria en un animal.

Figura 1. Datos analíticos para las formulaciones del clorsulón y la ivermectina para el estudio de eficacia/farmacocinética

| Formulación 1 | | | |
|---------------------------------|---|----------------------------------|---|
| TAMAÑO DEL LOTE: 1 litro | | | |
| PARÁMETRO | ESPECIFICACIÓN | PROCEDIMIENTO | RESULTADO |
| Apariencia | Líquido amarillo paja transparente, sin ninguna materia extraña | Visual | Líquido amarillo paja transparente, sin ninguna materia extraña |
| Ensayo del clorsulón | 16,6 – 18,4 % p/v | Como se describe en el ejemplo 2 | 17,4 % p/v |
| Ensayo de la ivermectina | 0,475 – 0,525 % p/v | Como se describe en el ejemplo 2 | 0,496 % p/v |
| Gravedad específica @ (a 20 °C) | 1,045 – 1,065 | Picnómetro | 1,051 |

Figura 1 (continuación)

| Formulación 2 | | | |
|------------------------------------|---|----------------------------------|---|
| TAMAÑO DEL LOTE: 1 litro | | | |
| PARÁMETRO | ESPECIFICACIÓN | PROCEDIMIENTO | RESULTADO |
| Apariencia | Líquido amarillo paja transparente, sin ninguna materia extraña | Visual | Líquido amarillo paja transparente, sin ninguna materia extraña |
| Ensayo del clorsulón | 16,6 – 18,4 % p/v | Como se describe en el ejemplo 2 | 17,5 % p/v |
| Ensayo de la ivermectina | 0,475 – 0,525 % p/v | Como se describe en el ejemplo 2 | 0,500 % p/v |
| Gravedad específica @ (a 20 °C) | 1,025 – 1,045 | Picnómetro | 1,030 |

Figura 1 (continuación)

| Formulación 3 | | | |
|---------------------------------|---|----------------------------------|---|
| TAMAÑO DEL LOTE: 1 litro | | | |
| PARÁMETRO | ESPECIFICACIÓN | PROCEDIMIENTO | RESULTADO |
| Apariencia | Líquido amarillo paja transparente, sin ninguna materia extraña | Visual | Líquido amarillo paja transparente, sin ninguna materia extraña |
| Ensayo del clorsulón | 16,6 – 18,4 % p/v | Como se describe en el ejemplo 2 | 17,2 % p/v |
| Ensayo de la ivermectina | 0,475 – 0,525 % p/v | Como se describe en el ejemplo 2 | 0,500 % p/v |
| Gravedad específica @ (a 20 °C) | 0,965 – 0,985 | Picnómetro | 0,970 |

Figura 2

Unción dorsal continua de clorsulón e ivermectina

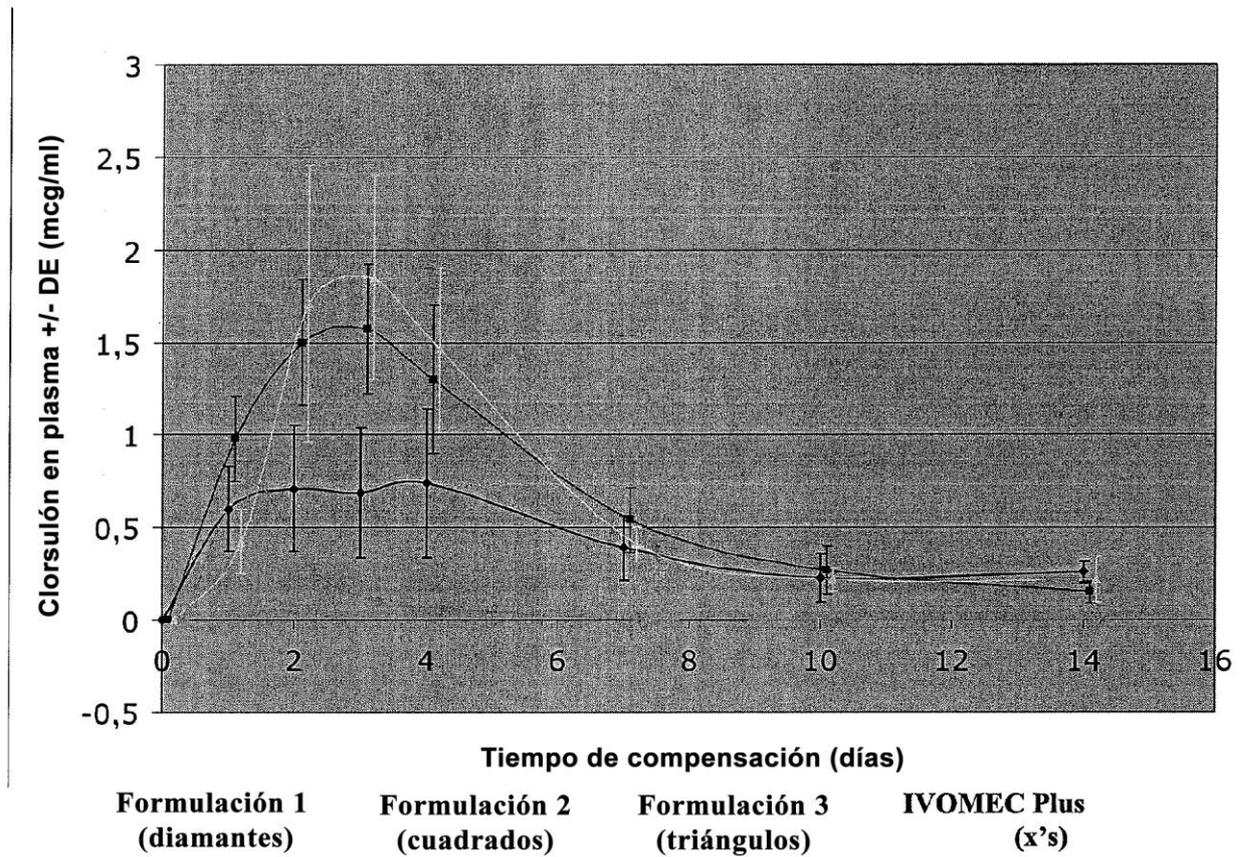


Figura 3

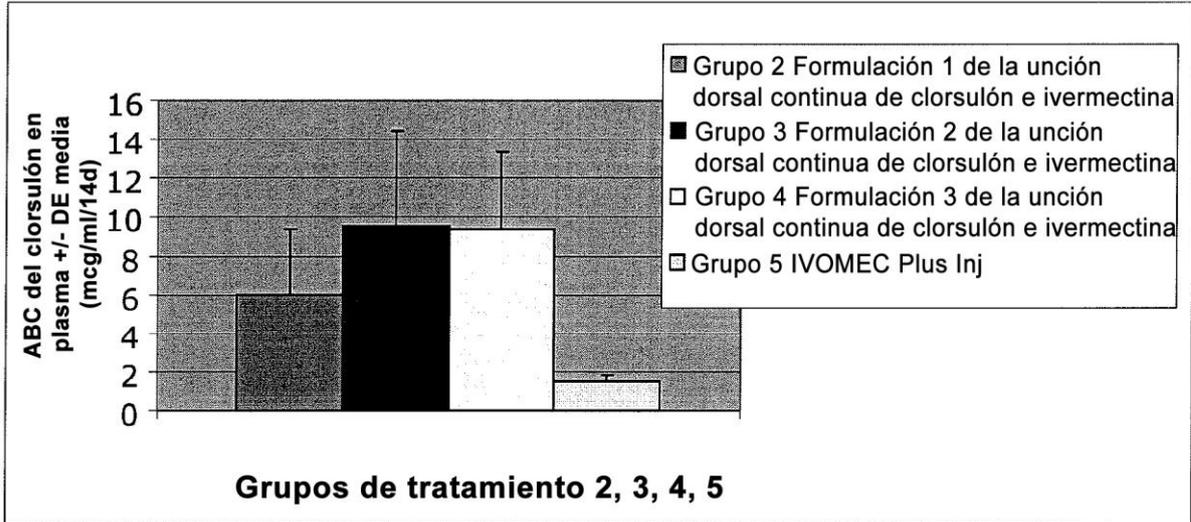


Figura 4

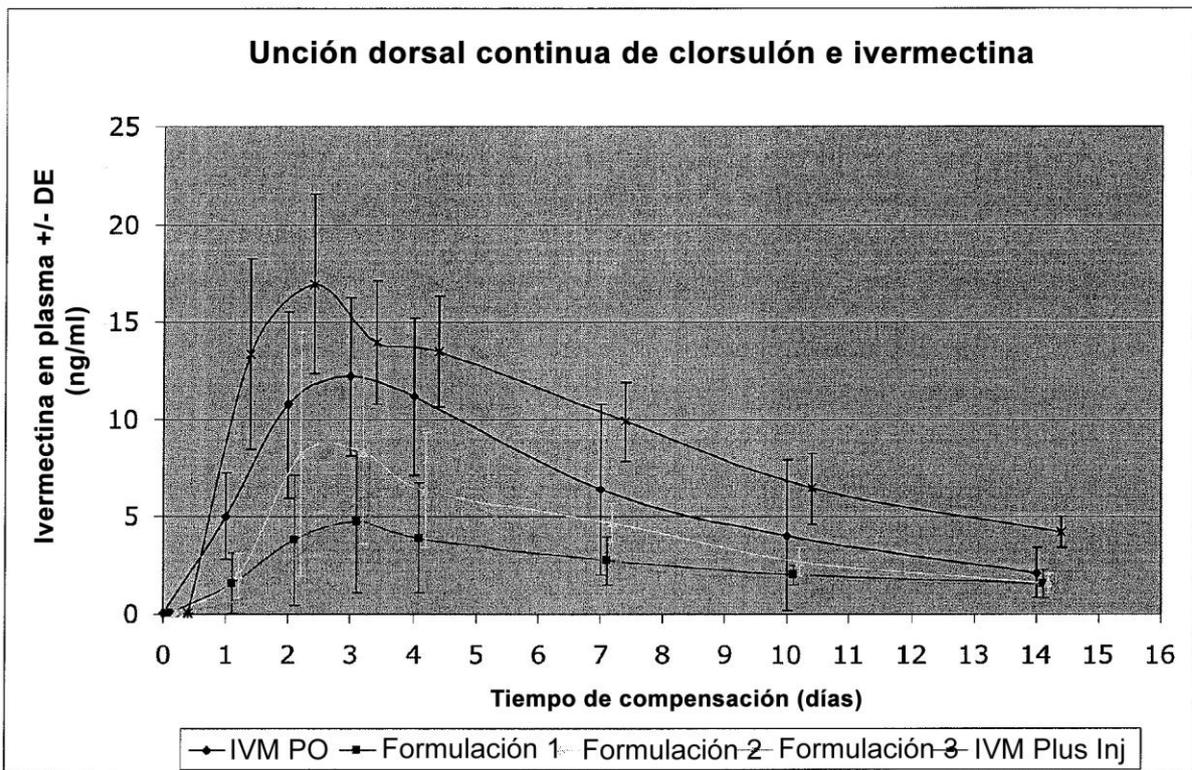


Figura 5

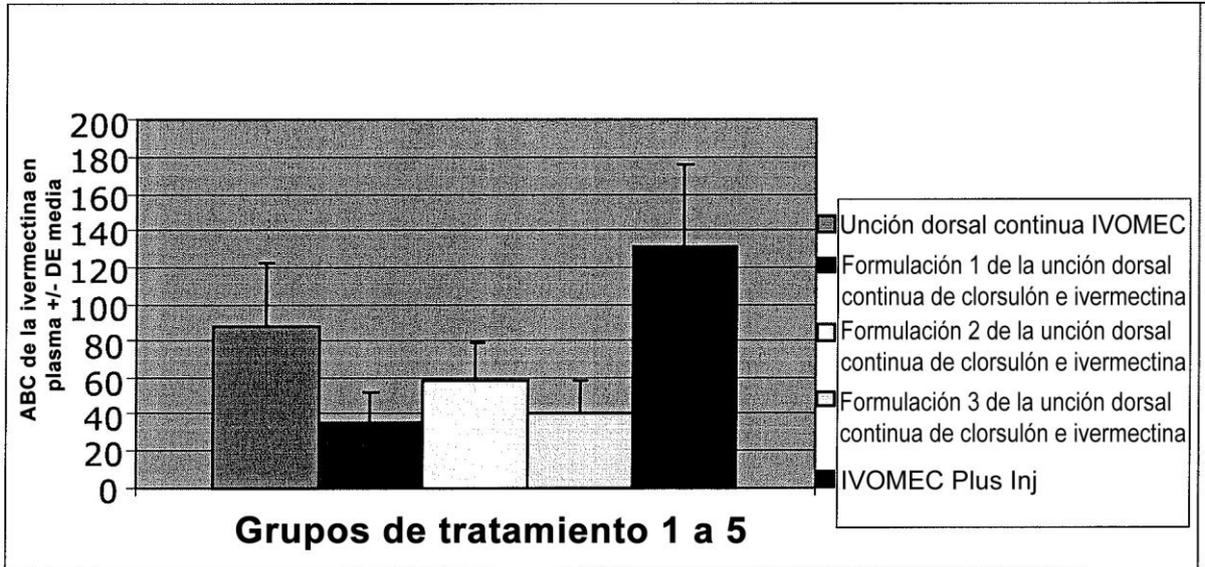


Figura 6. Eprinomectina en plasma

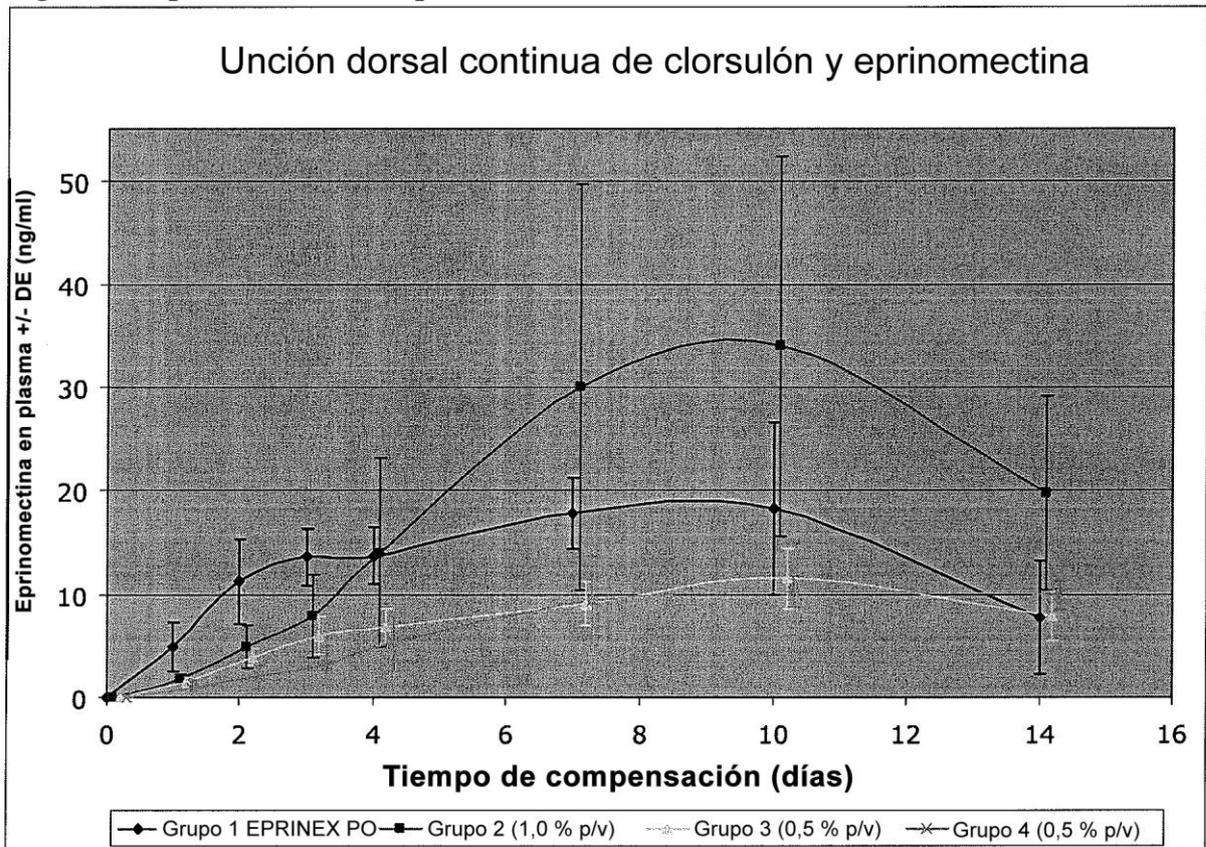


Figura 7. ABC media estimada observada de la eprinomectina en plasma media

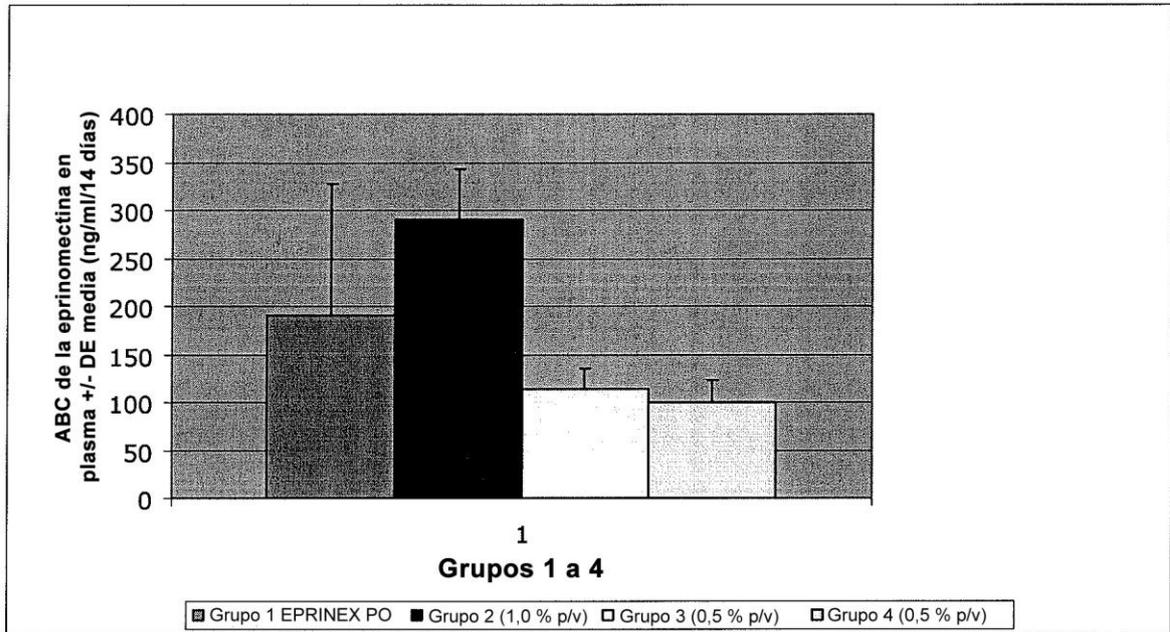


Figura 8. Concentración en plasma de eprinomectina media del Grupo 2

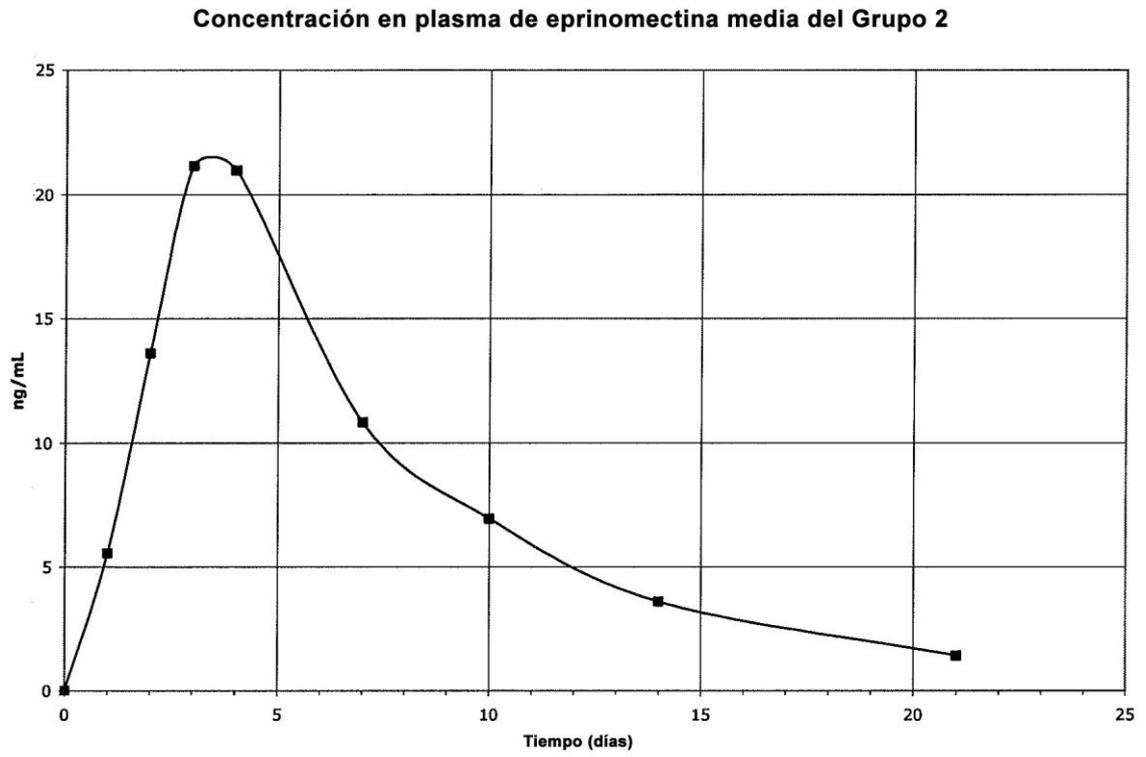


Figura 9. Concentración en plasma de clorsulón media del Grupo 2

