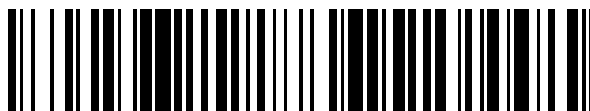


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 660**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A01N 25/02 (2006.01)
A01N 25/04 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/GB2013/051159**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164636**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13722004 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2844225**

54 Título: **Formulación de unción continua de avermectina con tiempo de desaparición reducido**

30 Prioridad:

03.05.2012 GB 201207767
29.08.2012 GB 201215349

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2019

73 Titular/es:

NORBROOK LABORATORIES LIMITED (100.0%)
105 Armagh Road
Newry, County Down BT35 6PU, GB

72 Inventor/es:

REYNOLDS, LOUISE;
UMRETHIA, MANISH y
HILLAN, ANDREW

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 709 660 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

Formulación de unción continua de avermectina con tiempo de desaparición reducido.

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas que comprenden avermectinas, tales como eprinomectina, un método para su producción y su uso en el tratamiento y prevención de ectoparásitos y endoparásitos de animales. Las formulaciones tópicas también proporcionan inesperadamente un período de desaparición reducido para los tejidos comestibles en animales productores de carne.
- 10 La serie de compuestos de avermectina son potentes agentes antihelmínticos y antiparasitarios contra parásitos internos y externos. Las avermectinas de producto natural se describen en Patente de EE.UU. núm. 4,310,519 de Albers-Schonberg y otros, y los compuestos 22,23-dihidroavermectina se describen en Chabala y otros, patente de EE.UU. núm. 4,199,569. La administración de los compuestos de avermectina puede ocurrir por vía oral, parenteral o tópica.
- 15 Las formulaciones convencionales de los agentes medicinales actuales requieren un período de desaparición de unas pocas semanas después de la aplicación del compuesto activo antes de que se pueda proporcionar cualquier tejido de animales productores de carne para el consumo humano. EP0697814 describe una composición que proporciona un tiempo de desaparición cero de la leche para agentes antiparasitarios de aplicación tópica con respecto a los animales lecheros, pero no describe el tiempo de desaparición de la carne para tales composiciones. Solicitud de Patente Internacional WO 2009/070687 describe formulaciones transdérmicas que contienen lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina y eprinomectina) en combinación con éteres de glicol como el propilenglicol. Las formulaciones tópicas de avermectinas disponibles comercialmente que contienen eprinomectina, hidroxitolueno butilado y octanoatodecanoato de propilenglicol tienen períodos de desaparición de la carne de 15 días (Eprinex® de Merial). El resumen de las características del producto para Eprinex®, que describe los detalles del producto fármaco para profesionales de la salud,
- 20 se puede descargar de forma gratuita de la Autoridad Reguladora de Productos para la Salud de Irlanda.
- 25

Un problema actual asociado con las formulaciones que estaban disponibles antes de la presente invención fue un período prolongado de desaparición de la carne.

- 30 Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una formulación que pueda ser eficaz contra los endoparásitos y ectoparásitos al tiempo que proporcione un período de desaparición reducido de los tejidos comestibles en animales productores de carne.
- 35 Se encontró ahora sorprendentemente que una formulación que comprende de aproximadamente 0,001 % p/v a aproximadamente 15 % p/v de al menos una avermectina, basado en el peso total de la composición, al menos aproximadamente 60 % p/v de un disolvente, basado en el peso total de la composición, y al menos un aceite en una cantidad de hasta aproximadamente 30 % p/v, basado en el peso total de la composición, que está libre de material polimérico, puede producir un período de desaparición reducido de los tejidos comestibles en animales productores de carne. Se encontró que el tiempo de desaparición de la carne es menor que a aproximadamente 15 días, incluso menor que aproximadamente 10 días, e incluso menor que aproximadamente cinco días, en animales productores de carne, tales como, por ejemplo, vacas, cerdos y ovejas.
- 40

- 45 La composición es ventajosa ya que permite que la avermectina se absorba constantemente a través de la piel durante un período de tiempo. Esto evita o reduce el riesgo de picos y depresiones en el nivel sanguíneo que se encuentran comúnmente con las formas de dosificación oral. Además, la composición es ventajosa ya que reduce inesperadamente el tiempo de desaparición de la carne para los animales productores de carne.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición antiparasitaria tópica que comprende:

- 50 (i) de aproximadamente 0.001 % p/v a aproximadamente 15 % p/v de al menos una avermectina, en base al volumen total de la composición, en donde la avermectina es eprinomectina;
- (ii) al menos aproximadamente 60 % p/v de alcohol isopropílico, basado en el volumen total de la composición; y
- (iii) al menos un aceite en una cantidad de hasta aproximadamente 30 % p/v, basado en el volumen total de la composición, en donde el aceite comprende dicaprilato/caprato de propilenglicol, triglicérido de ácido caprílico/cáprico o mezclas de los mismos, y en donde la composición está libre de material polimérico.
- 55

La presente invención proporciona además un proceso para la fabricación de la composición antiparasitaria tópica como se describe en la presente descripción que comprende:

- 60 (i) combinar al menos un aceite con parte del disolvente;
- (ii) disolver la avermectina en la mezcla de aceite y disolvente de la etapa (i); y
- (iii) añadir como volumen final, el resto del disolvente.

- 65 La presente invención proporciona además una composición antiparasitaria tópica como se describe en la presente descripción para usar en el tratamiento del cuerpo animal mediante terapia.

La presente invención proporciona además una composición antiparasitaria tópica como se describe en la presente descripción para usar en el tratamiento y prevención de ectoparásitos y endoparásitos de animales, que comprende aplicar tópicamente la composición a la piel del animal.

La presente invención proporciona además una composición antiparasitaria tópica que consiste en:

- (i) de aproximadamente 0.001 % p/v a aproximadamente 15 % p/v de al menos una avermectina, en base al volumen total de la composición, en donde la avermectina es eprinomectina;
- (ii) al menos aproximadamente 60 % p/v de alcohol isopropílico, basado en el volumen total de la composición;
- (iii) al menos un aceite en una cantidad de hasta aproximadamente 30 % p/v, basado en el volumen total de la composición, en donde el aceite comprende dicaprilato/caprato de propilenglicol, triglicérido de ácido carprílico/cáprico o mezclas de los mismos, y en donde la composición está libre de material polimérico; y
- (iv) opcionalmente al menos uno o más de los siguientes aditivos: potenciador de la penetración, antioxidante, agente colorante, agente amargo, base, conservante, inhibidor de la cristalización y agente activo adicional.

Finalmente, la presente invención proporciona una composición antiparasitaria tópica como se describe sustancialmente en la presente descripción con referencia a los Ejemplos.

La presente invención se describirá ahora con más detalle. En los siguientes pasajes se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Como se usa en la presente descripción, "tiempo de desaparición de la carne" significa el tiempo transcurrido desde la última aplicación de la composición a un animal hasta que la concentración de la avermectina y/o sus metabolitos es igual o inferior a los límites máximos de residuos en tejidos comestibles como se determina por análisis de regresión lineal con un límite de tolerancia superior unilateral de 95 % o 99 % con una confianza de 95 %, o cuando la concentración de la avermectina y/o sus metabolitos es menor que los límites máximos de residuos en tejidos comestibles, más un intervalo de seguridad de 10-30 % del tiempo transcurrido hasta dicho punto. El tiempo de desaparición de la carne se puede calcular con el uso de los programas estadísticos WT1.4 y WT1.1, escritos para calcular el tiempo de desaparición de los tejidos por Heckman. Los programas WT1.4 y WT1.1 cumplen con la guía EMEA/CVM/036/95 del Comité de Productos Veterinarios (CVMP), Enfoque hacia la Armonización de los Períodos de Desaparición y han sido distribuidos por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) en Londres. Como se usa en la presente descripción, "límite máximo de residuos" significa que la concentración de la avermectina y/o sus metabolitos es igual a 50 µg/kg en tejido muscular, igual a 250 µg/kg en tejido graso, igual a 1500 µg/kg en tejido hepático y/o igual a 300 µg/kg en tejido renal.

En una modalidad preferida, la concentración de avermectina en plasma del animal está entre aproximadamente 17,9 y aproximadamente 76,5 ng/ml después de la última administración, por unción tópica en un animal productor de carne, de la avermectina a una tasa de dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg.

Como se usa en la presente descripción, "animales productores de carne", significa cualquier animal del que se extraen tejidos para el consumo humano e incluye animales de los siguientes grupos: bovinos, ovinos, caprinos y porcinos. Los ejemplos específicos incluyen vacas, ovejas y cerdos.

Las avermectinas son agentes antiparasitarios que son útiles contra un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos. El compuesto de avermectina básico puede aislarse del caldo de fermentación del microorganismo del suelo, *Streptomyces avermitilis* (ver Patente de EE.UU. núm 4,310,519).

La avermectina usada en las composiciones de la presente invención es eprinomectina.

La avermectina puede ser eficaz contra una variedad de parásitos, que incluyen gusanos, insectos y ácaros. En este sentido, la avermectina puede ser uno o más de un agente antihelmíntico, insecticida o miticida. La avermectina puede ser eficaz contra infecciones parasitarias causadas por parásitos externos y/o internos. Ejemplos de parásitos externos e internos incluyen *Ostertagia* spp., *Ostertagia lyrata* (adult), *Ostertagia ostertagi* (incluyendo *O. ostertagi*) inhibido, *Cooperia* spp. (incluyendo *Cooperia* spp inhibido), *Cooperia oncophora*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia punctata*, *Cooperia sumabada*, *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus* spp., *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Bunostomum phlebotomum*, *Nematodirus helvetianus*, *Oesophagostomum* spp. (adulto), *Oesophagostomum radiatum*, *Trichuris* spp (adulto), *Dictyocaulus viviparus*, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*, *Chorioptes bovis*, *Sarcoptes scabiei*, *Damalinia bovis* (piojos mordedores), *Linognathus vituli* (piojos chupadores), *Haematopinus eurysternus* (piojos chupadores), *Solenopotes capillatus* (piojos chupadores).

La cantidad de avermectina presente en la composición debe ser suficiente para proporcionar una cantidad terapéutica del ingrediente activo y una unidad de dosificación conveniente. Por consiguiente, la avermectina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 % p/v a aproximadamente 15 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.1 % p/v a aproximadamente 8 % p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.5

ES 2 709 660 T3

% p/v a aproximadamente 5 % p/v, y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.5 % p/v, basado en el volumen total de la composición.

La composición comprende un disolvente veterinaria o farmacéuticamente aceptable. El disolvente es alcohol isopropílico.

El disolvente puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 60 % p/v, basado en el volumen total de la composición. Preferentemente, el disolvente está presente en una cantidad de menos de aproximadamente 90 % p/v, preferentemente en una cantidad de menos de aproximadamente 85 % p/v, y lo más preferentemente en una cantidad de menos de aproximadamente 65 % p/v, basado en el volumen total de la composición. El uso del disolvente en estas concentraciones conduce al resultado inesperado de un tiempo reducido de desaparición de la carne mientras se mantiene la eficacia de la formulación de avermectina.

La composición comprende al menos un aceite. El aceite comprende dicaprilato/caprato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico o mezclas de los mismos.

El aceite está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 30 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 10 % p/v a aproximadamente 30 % p/v, más preferentemente en una cantidad de 20 % p/v a aproximadamente 30 % p/v, incluso más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 25 % p/v a aproximadamente 30 % p/v y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 30 % p/v, basado en el volumen total de la composición.

La composición está libre de material polimérico. Como se usa en la presente descripción, "material polimérico" significa un material que consiste en la repetición de subunidades monoméricas, en donde el material polimérico tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 150, determinado por cromatografía de permeación de gel (GPC). El material polimérico incluye materiales poliméricos naturales y sintéticos.

Ejemplos de materiales poliméricos excluidos de la composición son polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, metil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, proteína de trigo hidrolizada, proteína animal hidrolizada, derivados de gelatina, derivados de colágeno, copolímero de acrilatos/t-octilpropenamida y sales catiónicas de aminas cuaternarias.

La composición también puede contener uno o más de los siguientes aditivos: potenciador de la penetración, antioxidante, agente colorante, agente amargo, base, conservante, inhibidor de la cristalización y agente activo adicional.

En una modalidad preferida, la composición también contiene uno o más potenciadores de la penetración, antioxidantes, agentes colorantes, agentes amargos, bases, conservantes y agentes activos adicionales.

En otra modalidad preferida, la composición también contiene uno o más agentes amargos, antioxidantes y mejoradores de la penetración.

En otra modalidad preferida, la composición también contiene uno o más agentes colorantes, antioxidantes y potenciadores de la penetración.

En otra modalidad preferida, la composición también contiene uno o más antioxidantes y potenciadores de la penetración.

El potenciador de la penetración facilita la administración de la avermectina a través de la piel del animal. Se puede usar cualquier potenciador de la penetración adecuado. Los ejemplos de potenciadores de la penetración incluyen azonas, ácidos grasos y alcoholes, ésteres de ácidos grasos, aceites esenciales y sus derivados, terpenos, terpenoides, oxazolidinonas, DMSO y mezclas de dos o más de los mismos. Ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados butil estearato, alquil benzoato de C12-C15, etilhexanoato de cetearilo, isopropil miristato, cetil palmiato, diisopropil adipato, di-etilhexil adipato, triglicérido caprílico/cáprico, isocetil estearato, isopropil palmitato, lauril lactato, miristil miristato, etilhexil cocoato, etilhexil hidroxistearato, etilhexil palmitato, etilhexil pelargonato, etilhexil estearato, di-etilhexil succinato, propilenglicol dicaprilato, propilenglicol dicaprato, PPG-2 miristil éter propionato, pentaeritritil tetrastearato, pentaeritritil tetracaprilato, pentaeritritil tetracaprato, cetil ésteres, isotridecil isononanoato, estearil heptanoato, esteril caprilato, y/o mezclas de dos o más de los mismos.

Preferentemente, el potenciador de la penetración se selecciona de al menos uno de los ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, aceites esenciales y sus derivados y terpenoides. Se pueden usar mezclas de dos o más de dichos potenciadores de la penetración. En una modalidad preferida, el potenciador de la penetración es etilhexanoato de cetearilo y/o isopropil miristato (disponible comercialmente como Crodamol CAP®). En otra modalidad preferida, el potenciador de la penetración es un aceite esencial, tal como mentol, o un derivado de aceite esencial, tal como p-mentan-3,8-diol. En otra modalidad preferida, el potenciador de la penetración es un terpenoide, tal como alcanfor.

El potenciador de la penetración puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 % p/v, preferentemente en una cantidad de al menos aproximadamente 2 % p/v, y más preferentemente en una cantidad de al menos aproximadamente 5 % p/v, basado en el peso total de la composición.

- La composición puede comprender un antioxidante farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Los antioxidantes adecuados incluyen alfa-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, extractos de origen natural que son ricos en tocoferol, ácido L-ascórbico y sus sales de sodio o calcio, ácido palmítico-DL-ascórbico, galato de propilo, galato de octilo, galato de dodecilo, metabisulfato de sodio, butilhidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y mezclas de dos o más de los mismos. Los antioxidantes preferidos son hidroxianisol butilado (BHA) y hidroxitolueno butilado (BHT). Más preferentemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado (BHT). La adición de antioxidantes puede ser ventajosa para prolongar la vida útil de las composiciones.
- El antioxidante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.0001 % p/v a aproximadamente 1 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.001 % p/v a aproximadamente 0.5 % p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.01 % p/v a 0.02 % p/v, y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.01 % p/v, basado en el peso total de la composición.
- También se pueden incorporar agentes colorantes en la composición para proporcionar un color atractivo a la composición. Los colorantes deben seleccionarse para evitar incompatibilidades químicas con los otros ingredientes en la composición. Los ejemplos de agentes colorantes adecuados incluyen colorante azul brillante, FD & C Rojo # 40, FD & C Azul # 1 y FD & C Rojo # 33.
- Los agentes colorantes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.1 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,0001 % p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.01 % p/v, y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.01 % p/v, basado en el peso total de la composición.
- Los agentes amargos también pueden incorporarse en la composición. Los agentes amargos incluyen benzoato de denatonio, octaacetato de sacarosa, quercetina, brucina y quassina. Los agentes amargos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.1 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.0001 % p/v, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.025 % p/v, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.025 % p/v, basado en el peso total de la composición.
- También se puede incorporar una base en la composición. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trietanolamina, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio, hidróxido de cesio, hidróxido de estroncio, hidróxido de litio e hidróxido de rubidio y mezclas de dos o más de los mismos. La base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.1 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.01 % p/v, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.05 % p/v, basado en el peso total de la composición.
- También se pueden incorporar conservantes en la composición para proteger las composiciones de la contaminación microbiana durante el uso. El conservante se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido ascórbico y sus sales de sodio o potasio, alcohol bencílico, alcohol metílico, compuestos fenólicos tales como fenol, compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo, parabenos tales como metilo, etilo, propilo y butilo y mezclas de dos o más de los mismos. En una modalidad preferida, el conservante es alcohol bencílico.
- El conservante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.02 % p/v a aproximadamente 5 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.1 % p/v a aproximadamente 3 % p/v, y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.2 % p/v a aproximadamente 1 % p/v, basado en el peso total de la composición.
- También puede estar presente un inhibidor de la cristalización. Los inhibidores de la cristalización son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, lecitina; derivados acrílicos tales como metacrilatos, surfactantes aniónicos tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos, en particular laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecilsulfato de sodio; diocilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, en particular los derivados del aceite de coco, surfactantes catiónicos tales como las sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R''R'''R''''Y^-$ en la que los radicales R' , R'' y R''' son radicales de hidrocarburo, opcionalmente hidroxilados y Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como iones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio se encuentra entre los surfactantes catiónicos que se pueden usar, sales de aminas de fórmula $NR''R'''$ en las que los radicales R' , R'' y R''' son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina se encuentra entre los surfactantes catiónicos que se pueden usar, los surfactantes anfóteros tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo, o preferentemente una mezcla de al menos dos o más de estos inhibidores de la cristalización.
- El inhibidor de la cristalización puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 % p/v a aproximadamente 5 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.1 % p/v a aproximadamente 3 % p/v,

y lo más preferentemente en una cantidad desde aproximadamente 0.2 % p/v hasta aproximadamente 1 % p/v, basado en el peso total de la composición.

5 Los otros agentes activos pueden seleccionarse de una o más de sulfonamidas, tales como clorsulon, salicilanilidas, tales como closantel u oxiclozadina, fenoles sustituidos, tales como nitroxiynil y bencimidazoles, tales como albendazol y triclabendazol.

10 Las cantidades adecuadas de los otros agentes activos dependerán del agente activo en cuestión. Típicamente, los otros agentes activos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % p/v a aproximadamente 30 % p/v, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 15 % p/v, basado en el peso total de la composición.

15 Otros agentes activos incluyen agentes que con la composición de la piel actual pueden pulverizarse, rociarse o frotarse sobre la piel. Estos incluyen, por ejemplo, gases propulsores convencionales requeridos para botes de pulverización, tales como propano, butano, dimetil éter, CO₂, o gases de alquilo inferior halogenados (por ejemplo, alquilos de C₁-C₄ halogenados) y mezclas de dos o más de los mismos.

En una modalidad preferida, la composición comprende:

20 (i) aproximadamente 0,5 % p/v de eprinomectina, basado en el peso total de la composición;
 (ii) aproximadamente 30 % p/v de dicaprilato/caprato de propilenglicol, basado en el peso total de la composición; y
 (iii) cantidad suficiente (cs) de alcohol isopropílico 100 % p/v, basado en el peso total de la composición, en donde la composición está libre de material polimérico.

25 Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan usualmente al (i) combinar al menos un aceite con parte del disolvente; (ii) disolver la avermectina en la mezcla de aceite y disolvente de la etapa (i); y (iii) añadir como volumen final el resto del disolvente.

30 Si se requieren componentes opcionales, como el agente amargo, potenciador de la penetración, antioxidante, inhibidor de la cristalización, agente colorante, base, conservante y agentes activos adicionales, se pueden agregar uno o más de estos a la mezcla de disolvente y aceite y disolverlos antes de la adición de la avermectina.

35 La composición de la presente invención es una composición tópica y, por lo tanto, la composición puede estar en forma de una composición de unción continua, de unción puntual o de pulverización. Preferentemente, la composición es una composición de unción continua.

40 Las composiciones de acuerdo con las invenciones se destinan típicamente a animales productores de carne, y generalmente se aplican por deposición sobre la piel (aplicación "unción continua" o "unción puntual"). La composición puede aplicarse, por ejemplo, en uno, dos o más puntos y preferentemente se localiza entre los hombros del animal. La composición también se puede aplicar en una acción de unción continua desde un punto entre los hombros del animal hasta un punto cerca de la base de la cola.

45 La composición de la presente invención se puede usar para tratar y prevenir ectoparásitos y endoparásitos de animales, que comprende la aplicación tópica de la composición a la piel del animal. Cuanto mayor sea el animal a tratar, mayor será el volumen de dosis de la composición a aplicar.

50 La composición se puede usar para administrar la eprinomectina en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg por kg de peso corporal, más preferentemente en una cantidad de de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 mg por kg de peso corporal. En una modalidad, la dosis es de aproximadamente 0.5 mg por kg de peso corporal.

55 La composición de la presente invención también se puede usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de ectoparásitos y endoparásitos de animales.

La presente invención se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos

60 Ejemplo I - Composiciones de acuerdo con la invención

Las siguientes composiciones son ilustrativas de las composiciones abarcadas por la presente invención.

65

	Composición I	
	Ingredientes	%p/v
5	Eprinomectina	0.5
	etilhexanoato de cetearilo/miristato de isopropilo	5
	Dicaprilato/caprato de propilenglicol	30
10	Benzoato de denatonio	0.025
	Hidroxitolueno butilado	0.01
	Alcohol isopropílico	c.s. 100 v/v
15		
	Composición II	
	Ingredientes	%p/v
20	Eprinomectina	0.5
	etilhexanoato de cetearilo/miristato de isopropilo	5.0
	Triglicérido caprílico/cáprico	30.0
	Colorante azul brillante	0.01
25	Hidroxitolueno butilado	0.01
	Alcohol isopropílico	c.s. 100 v/v
30		
	Composición III	
	Ingredientes	%p/v
	Eprinomectina	0.5
35	etilhexanoato de cetearilo/miristato de isopropilo	5.0
	Triglicérido caprílico/cáprico	30.0
	Hidroxitolueno butilado	0.01
40	Alcohol isopropílico	c.s. 100 v/v
	Composición IV	
45	Ingredientes	% p/v
	Eprinomectina	0.5
	etilhexanoato de cetearilo/miristato de isopropilo	5.0
50	Dicaprilato/caprato de propilenglicol	30.0
	Hidroxitolueno butilado	0.01

Ejemplo II - Niveles plasmáticos de eprinomectina después de la administración de una composición de eprinomectina

55

Se usaron veinte animales de ganado bovino de un género mixto y con una edad aproximada de 10 a 20 meses en el momento de la selección para determinar los niveles de eprinomectina en plasma después de la administración tópica de la composición que se expone en la Tabla 1 más abajo a una tasa de dosis de 0,5 mg/kg de eprinomectina. Los animales se pesaron dentro de las 24 horas anteriores a la administración de la composición de eprinomectina y cada dosis calculada se redondeó hasta la graduación más cercana en una jeringa, lo que aseguró que cada animal recibiera la tasa de dosis nominal mínima de 0,5 mg de eprinomectina/kg de peso corporal.

60

65

Tabla 1: Composición de eprinomectina

Ingredientes	%p/v
Eprinomectina	0.5
Crodamol CAP (hexanoato de cetearil etilo y/o miristato de isopropilo)	5
Dicaprilato/caprato de propilenglicol	30
Benzoato de denatonio	0.025
Hidroxitolueno butilado	0.01
Alcohol isopropílico	c.s. 100

La composición se administró a lo largo de la línea media de la espalda en una tira estrecha entre la cruz y la cabeza de la cola mediante el uso de jeringas de 60 ml graduadas a 1 ml. Se tomaron muestras de sangre de cada animal para la determinación de eprinomectina en los siguientes momentos: tratamiento previo, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 312, 336, 360 y 408 horas después de la administración. Se recogieron muestras de sangre de cada animal mediante venopunción de la vena yugular con el uso de vacutainers heparinizados de 9 ml adecuadamente marcados. Después de la recolección, las muestras se colocaron en hielo protegidas de la luz bajo una cubierta negra antes de la centrifugación. Después de la centrifugación a 4500 revoluciones por minuto (RPM) durante 5 minutos, el plasma se submuestreo en 3 crioviales ámbar (-1 ml de plasma/criovial). Las muestras de plasma se almacenaron a <-20 °C hasta su ensayo. Todas las muestras se analizaron para determinar el contenido de eprinomectina, medida como eprinomectina B 1 a (en lo sucesivo, eprinomectina) por HPLC.

La eprinomectina se extrajo de las muestras de plasma mediante extracción con disolvente con acetato de etilo:n-hexano (25:75 % v/v), seguido de la concentración de la muestra en nitrógeno, la derivación con anhídrido trifluoroacético y la reconstitución en fase móvil. La determinación final se realizó mediante HPLC con detección de fluorescencia (excitación A. = 360nm, emisión A. = 470nm). La cuantificación se realizó mediante la medición de las respuestas máxima de la muestra en comparación con una respuesta máxima estándar interna. La relación de respuesta máxima se comparó con una línea de calibración (estándar) preparada a partir de plasma bovino suplementada de concentración conocida. Para el cálculo de concentraciones de muestra solo se consideraron aceptables las líneas de calibración (estándar) con un valor de coeficiente de determinación (r^2) de > 99 % y con una precisión de al menos seis puntos, incluida la concentración más baja (LOQ) en la línea de ± 15 % de la concentración nominal. El límite de cuantificación (LOQ) para el ensayo fue de 1ppb (1 ng/ml).

Eprinomectina se absorbió fácilmente con animales que presentaban niveles plasmáticos por encima de LOQ en el primer momento posterior al tratamiento (24 horas). En este punto de tiempo, se registraron las concentraciones plasmáticas medias \pm SD de 14.3 ± 5.09 ppb para los animales tratados con la composición. Las concentraciones plasmáticas de eprinomectina continuaron aumentando con una $C_{m\acute{a}x}$ media obtenida a las 96 horas. A las 240 horas posteriores a la administración, las concentraciones plasmáticas medias se habían reducido a una media de 15.0 ± 6.69 ppb. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas medias disminuyeron gradualmente y, a las 408 horas, se registró un valor medio de 2.9 ± 1.15 ppb.

A continuación se resumen los hallazgos asociados con los parámetros farmacocinéticos de eprinomectina para todos los animales:

Parámetro	Media (\pm SD)
$C_{m\acute{a}x}$ (ppb)	45.5 ± 18.39
AUC (ppb horas)	7843.6 ± 2699.66

Los niveles plasmáticos de eprinomectina (ng/ml) en los animales individuales se exponen en la Tabla 2 más abajo:

Tabla 2: Concentración de eprinomectina en plasma en ganado después de la administración tópica de eprinomectina a una tasa de dosis de 0.5 mg/kg de peso corporal

Animal	Punto de tiempo (hrs)															
	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	312	336	360	408	
1	<1.00	20.1	39.4	54.6	63.5	53.4	47.1	32.1	28.0	22.2	15.2	7.51	6.80	4.43	2.54	
2	<1.00	19.4	30.0	41.1	60.4	52.1	46.5	35.6	25.5	18.0	11.5	4.92	3.62	2.76	2.03	
3	<1.00	18.7	32.0	35.9	32.1	25.1	15.4	11.1	8.63	6.34	4.09	2.08	1.53	1.30	<1.00	
4	<1.00	9.63	23.3	32.1	34.9	27.9	26.0	20.4	15.1	13.3	9.22	4.63	3.09	2.34	1.62	
5	<1.00	16.5	39.8	51.1	53.2	64.2	49.9	41.1	29.6	21.0	15.2	6.64	5.35	3.87	2.23	
6	<1.00	24.6	53.8	73.9	69.2	63.0	50.0	38.4	28.2	21.6	17.4	7.96	5.81	4.57	2.44	
7	<1.00	14.1	37.6	52.8	72.2	53.4	34.5	26.7	17.4	13.1	10.3	4.02	3.02	2.17	2.41	
8	<1.00	17.6	24.7	30.3	32.2	24.8	20.5	14.6	10.8	9.41	7.12	4.14	2.67	1.90	1.45	
9	<1.00	16.9	36.7	49.8	56.9	76.5	71.7	53.3	44.1	31.1	21.7	10.7	6.98	5.46	2.79	
10	<1.00	20.2	27.7	30.1	36.1	27.0	24.5	21.1	15.8	13.4	10.3	4.53	3.27	2.21	1.28	
11	<1.00	10.2	23.5	39.1	38.5	33.8	40.6	29.3	31.1	31.7	29.2	14.5	10.8	8.23	4.89	
12	<1.00	14.6	26.7	36.9	45.3	44.7	44.7	44.4	38.1	31.2	24.3	10.3	8.74	7.19	4.57	
13	<1.00	6.61	12.7	17.4	19.9	25.2	28.3	23.8	21.6	16.8	13.3	8.49	7.94	5.54	4.06	
14	<1.00	5.98	8.29	13.5	15.5	18.5	20.8	18.6	18.8	14.4	11.2	3.76	3.94	3.37	2.13	
15	<1.00	9.06	11.1	22.8	25.7	17.9	22.3	17.5	15.7	17.4	16.6	5.95	5.69	3.91	2.59	
16	<1.00	13.3	43.0	47.4	53.3	56.5	53.7	63.4	43.6	33.1	27.8	10.9	9.42	6.58	5.28	
17	<1.00	7.29	15.0	22.8	23.3	24.5	21.2	19.8	14.1	14.9	8.37	4.10	3.05	3.56	2.95	
18	<1.00	15.6	28.9	35.4	40.7	46.8	37.6	28.7	20.8	23.5	18.5	7.60	5.69	4.88	3.51	
19	<1.00	13.6	26.6	37.0	37.2	38.6	30.3	27.1	19.3	19.8	13.7	5.34	3.96	2.81	2.20	
20	<1.00	12.7	17.8	23.8	24.4	24.5	22.6	23.4	18.9	18.2	15.2	6.51	6.70	4.44	3.58	

Ejemplo III Estudios de residuos en tejidos realizados en ganado bovino después de la administración tópica de una composición de eprinomectina

Los límites máximos de residuos (LMR) para la eprinomectina han sido establecidos por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, Unidad de Evaluación de Medicamentos Veterinarios (Reglamento 2377/90 de la Comisión de la CEE) como sigue:

Tejidos comestibles: 50 µg/kg (músculo), 250 µg/kg (grasa), 1500 µg/kg (hígado), 300 µg/kg (riñón).
Leche: 20 µg/kg.

Al comparar estos valores con los datos generados a partir de estudios de residuos, es posible establecer los tiempos de desaparición apropiados para una composición de eprinomectina.

Se realizó un estudio de residuos en ganado para determinar los niveles tisulares de eprinomectina 5, 10, 15 y 20 días después de la administración de una composición de eprinomectina, como se describió anteriormente en el Ejemplo II. En este estudio, 4 grupos de 4 animales bovinos, con una edad aproximada de 11 a 19 meses, que comprende 8 machos y 8 hembras, con un peso de entre 284 a 377 kg, recibieron la composición de eprinomectina a una tasa de dosis de 0,5 mg de eprinomectina por kg de peso corporal administrada tópicamente en un ocasión única. Los animales se sacrificaron mediante pistola neumática de proyectil retenido seguido de desangrado 5, 10, 15 y 20 días después del tratamiento y se recogieron los siguientes tejidos: músculo, hígado, riñón y grasa. Todas las muestras de tejido pesaron al menos 100 g. Todas las muestras de tejido se almacenaron enteras a <-20 °C antes del análisis para la determinación de los residuos marcadores respectivos.

La eprinomectina se extrajo de las muestras de tejido mediante extracción con disolvente con acetonitrilo seguido de concentración de la muestra bajo nitrógeno, aislamiento en un cartucho Oasis HLB SPE, derivación con anhídrido trifluoroacético y reconstitución en fase móvil. La determinación final fue por detección de fluorescencia por HPLC. La cuantificación se realizó mediante la medición de la respuesta máxima de la muestra en comparación con la respuesta máxima del estándar interno de ivermectina (IS). La relación de respuesta máxima se comparó con una línea de calibración (estándar) preparada a partir de tejido suplementado de concentración conocida. Este método tiene un límite de cuantificación (LOQ) de 0.025 ppm, (25 µg/kg).

La concentración de eprinomectina en cada muestra de músculo (lomo) estuvo por debajo del límite de cuantificación (LOQ = 25 µg/kg) para cada animal en cada momento del sacrificio. La concentración de eprinomectina en muestras de hígado tomadas 5 días después de la administración varió de 412 µg/kg a 727 µg/kg. Para las muestras tomadas 10 días después de la administración, la concentración varió de 35.2 µg/kg a 377 µg/kg. Solo dos animales tuvieron niveles superiores al LOQ para las muestras tomadas 15 y 20 días después de la administración, informando 33.4 µg/kg y 47.2 µg/kg para los animales sacrificados 15 días después de la administración y 26.9 µg/kg a 62 µg/kg para los animales sacrificados 20 días después del tratamiento.

La concentración de eprinomectina en muestras de riñón tomadas 5 días después de la administración varió de 126 µg/kg a 228 µg/kg. Solo dos animales tuvieron niveles por encima del LOQ para muestras tomadas 10 días después de la administración, informando 53.4 µg/kg y 92.3 µg/kg. Solo un animal tuvo niveles por encima del LOQ para muestras tomadas 15 días después de la administración que informaron 30.5 µg/kg. No se informaron niveles por encima del LOQ para las muestras tomadas en el punto de tiempo final de sacrificio 20 días después de la administración.

La concentración de eprinomectina en muestras de grasa tomadas 5 días después de la administración varió de 41.9 µg/kg a 101 µg/kg. No se informaron niveles por encima del LOQ para ningún animal cuando se tomaron muestras de grasa 10, 15 y 20 días después de la administración. Los resultados se presentan en las tablas a más abajo.

5

Tabla 3. Niveles medios de eprinomectina (µg/kg) en tejidos de ganado bovino 5 días después de la administración tópica de la composición de eprinomectina a una tasa de dosis de 0,5 mg de eprinomectina/kg de peso corporal.

10

Animal	Tejido (µg/kg)			
	Músculo	Hígado	Riñón	Grasa
1	<25	541	228	43.7
2	<25	727	165	101
3	<25	571	168	93.6
4	<25	412	126	41.9

15

20

Tabla 4. Niveles medios de eprinomectina (µg/kg) en tejidos de ganado bovino 10 días después de la administración tópica de la composición de eprinomectina a una tasa de dosis de 0.5 mg de eprinomectina/kg de peso corporal.

25

Animal	Tejido (µg/kg)			
	Músculo	Hígado	Riñón	Grasa
5	<25	35.2	<25	<25
6	<25	377	92.3	<25
7	<25	204	53.4	<25
8	<25	98.3	<25	<25

30

35

Tabla 5. Niveles medios de eprinomectina (µg/kg) en tejidos de ganado bovino 15 días después de la administración tópica de la composición de eprinomectina a una tasa de dosis de 0.5 mg de eprinomectina/kg de peso corporal.

40

Animal	Tejido (µg/kg)			
	Músculo	Hígado	Riñón	Grasa
9	<25	47.2	30.5	<25
10	<25	33.4	<25	<25
11	<25	<25	<25	<25
12	<25	<25	<25	<25

45

50

55

60

65

ES 2 709 660 T3

Tabla 6. Niveles medios de eprinomectina ($\mu\text{g}/\text{kg}$) en tejidos de ganado bovino 20 días después de la administración tópica de la composición de eprinomectina a una tasa de dosis de 0.5 mg de eprinomectina/kg de peso corporal.

Animal	Tejido ($\mu\text{g}/\text{kg}$)			
	Músculo	Hígado	Riñón	Grasa
13	<25	62	<25	<25
14	<25	26.9	<25	<25
15	<25	<25	<25	<25
16	<25	<25	<25	<25

Mediante el uso de los resultados de las Tablas 3 a 6 y usando los programas estadísticos WT1.1 y WT1.4, el tiempo de desaparición de la carne para la composición probada es de 9.58 días.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antiparasitaria tópica que comprende:
- 5 (i) de 0.001 % p/v a 15 % p/v de al menos una avermectina, en base al volumen total de la composición, en donde al menos una avermectina es eprinomectina;
- (ii) al menos 60 % p/v de disolvente de alcohol isopropílico, basado en el volumen total de la composición; y
- 10 (iii) al menos un aceite en una cantidad de hasta 30 % p/v, basado en el volumen total de la composición, en donde el aceite comprende dicaprilato/caprato de propilenglicol, triglicérido de ácido caprílico/cáprico o mezclas de los mismos y en donde la composición está libre de material polimérico.
2. La composición antiparasitaria tópica de la reivindicación 1, en donde la avermectina está presente en una cantidad de 0.5 % p/v a 5 % p/v, basado en el volumen total de la composición.
- 15 3. La composición antiparasitaria tópica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aceite está presente en una cantidad de 20 % p/v a 30 % p/v, basado en el volumen total de la composición.
4. La composición antiparasitaria tópica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un antioxidante.
- 20 5. La composición antiparasitaria tópica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además etilhexanoato de cetearilo y/o miristato de isopropilo.
6. La composición antiparasitaria tópica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una formulación de unción continua.
- 25 7. Un proceso para la preparación de la composición antiparasitaria tópica como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende:
- 30 (i) combinar al menos un aceite con parte del disolvente;
- (ii) disolver la avermectina en la mezcla de aceite y disolvente de la etapa (i); y
- (iii) añadir como volumen final, el resto del disolvente.
8. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el tratamiento del cuerpo animal mediante terapia.
- 35 9. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el tratamiento y prevención de ectoparásitos y endoparásitos de animales, que comprende aplicar tópicamente la composición a la piel del animal.
- 40

45

50

55

60

65