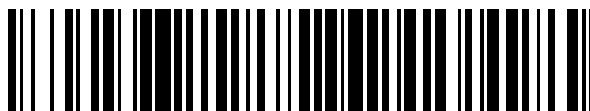


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 233**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2006 PCT/US2006/032407**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2007 WO07024719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2006 E 06801888 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 1962794**

54 Título: **Formulaciones parasiticidas inyectables de acción prolongada**

30 Prioridad:

19.08.2005 US 207980

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

30.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SOLL, MARK, D.;
HANSON, PETER;
KUMAR, KRISHAN y
TEJWANI-MOTWANI, MONICA**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 711 233 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones parasiticidas inyectables de acción prolongada

5 SOLICITUDES/PATENTES RELACIONADAS E INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente de Estados Unidos 11/207.980, presentada el 19 de agosto de 2005. Se hace mención a la Patente de Estados Unidos N.º 6.733.767 titulada «Liquid Polymeric Compositions for Controlled Release of Bioactive».

10

[0002] Cualquier solicitud anterior, y todos los documentos citados en la misma o durante su procesamiento («documentos de solicitud citados») y todos los documentos citados o a los que se hace referencia en los documentos de solicitud citados, y todos los documentos citados o a los que se hace referencia en el presente documento («documentos citados en el presente documento»), y todos los documentos citados o a los que se hace referencia en los documentos citados en el presente documento, junto con las instrucciones, descripciones, especificaciones de producto y hojas de producto de cualquier fabricante para cualquiera de los productos mencionados en el presente documento o en cualquier documento pueden emplearse en la práctica de la invención.

15

CAMPO DE LA INVENCIÓN

20

[0003] Esta solicitud se refiere a formulaciones inyectables de acción prolongada (LAI) para combatir ectoparásitos y endoparásitos en mamíferos. En particular, esta invención proporciona una formulación LAI que comprende un disolvente volátil por vía subcutánea o mezclas del mismo, un polímero biológicamente aceptable, agentes bioactivos que incluyen opcionalmente uno y/o más aditivos o excipientes antiectoparasitaria o antiendoparasitaria aceptables y opcionalmente un antioxidante.

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0004] Los agentes bioactivos que se usan en las formulaciones de la invención se conocen bien por el profesional al que pertenece esta invención. Las clases de agentes bioactivos que se contemplan por las formulaciones antibióticas de la invención incluyen antihelmínticos, insecticidas, acaricidas, parasiticidas, potenciadores del crecimiento y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las clases específicas de compuestos que están dentro de estas clases de agentes bioactivos incluyen, por ejemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico y sus derivados, estrógenos, progestinas, andrógenos, derivados piridilmetílicos sustituidos, fenilpirazoles e inhibidores de COX-2.

30

35

[0005] Las series de compuestos de avermectina y milbemicina son potentes agentes antihelmínticos y antiparasitarios contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Los compuestos que pertenecen a esta serie son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de estas dos series de compuestos está estrechamente relacionada y ambas comparten un anillo complejo de lactona macrocíclica de 16 miembros; sin embargo, las milbemicinas no contienen el sustituyente de disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Las avermectinas del producto natural se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 4.310.519 de Albers-Schonberg, y col., y los compuestos 22, 23-dihidro avermectina se describen por Chabala, y col., en la Patente de Estados Unidos N.º 4.199.569. Para un análisis general de las avermectinas, que incluyen un análisis de sus usos en seres humanos y animales, véase «Ivermectin and Abamectin», W. C. Campbell, ed., Springer-Verlag, N.Y. (1989). Las milbemicinas de origen natural se describen por Aoki y col., en la Patente de Estados Unidos N.º 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en «The Merck Index» 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. (1996). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.077.308, Patente de Estados Unidos N.º 4.859.657, Patente de Estados Unidos N.º 4.963.582, Patente de Estados Unidos N.º 4.855.317, Patente de Estados Unidos N.º 4.871.719, Patente de Estados Unidos N.º 4.874.749, Patente de Estados Unidos N.º 4.427.663, Patente de Estados Unidos N.º 4.310.519, Patente de Estados Unidos N.º 4.199.569, Patente de Estados Unidos N.º 5.055.596, Patente de Estados Unidos N.º 4.973.711, Patente de Estados Unidos N.º 4.978.677, y la Patente de Estados Unidos N.º 4.920.148.

40

45

50

55

[0006] La Solicitud de Patente Europea 413.538 se refiere a una formulación inyectable que contiene un compuesto de avermectina y triacetina. La Solicitud de Patente Europea 535.734 se refiere a una formulación inyectable que contiene un compuesto de avermectina y aceite de ricino hidrogenado en un vehículo hidrófobo tal como triacetina. Se dice que las formulaciones en ambas Solicitudes de Patentes Europea proporcionan eficacia contra parásitos externos e internos en animales solo durante hasta 42 días. Ninguna de estas solicitudes sugiere o enseña cómo manipular la composición de la formulación para lograr una eficacia más allá de los 42 días.

60

[0007] El ácido nodulispórico y sus derivados son una clase de agentes acaricidas, antiparasitarios, insecticidas y antihelmínticos conocidos por los expertos en la técnica. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en las Patentes de

65

Estados Unidos N.º 5.399.582 y el documento WO 96/29073. Además, los compuestos se pueden administrar en combinación con otros insecticidas, parasiticidas y acaricidas. Dichas combinaciones incluyen agentes antihelmínticos, tales como los analizados anteriormente, que incluyen abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina y selamectina, así como otros agentes tales como tiabendazol, febantel o morantel; fenilpirazoles tales como fipronilo; y reguladores del crecimiento de insectos como el lufenurón. Dichas combinaciones también se contemplan en la presente invención.

[0008] Generalmente, todas las clases de insecticidas se proporcionan en esta invención. Un ejemplo de esta clase incluye derivados de piridilmetilo sustituidos tales como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 4.742.060 o en el documento EP 892.060. Estaría dentro del nivel de habilidad del profesional decidir qué compuesto individual puede usarse en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto.

[0009] Los fenilpirazoles son otra clase de insecticidas que poseen una excelente actividad insecticida contra todas las plagas de insectos, incluidas las plagas de chupadores de sangre, tales como garrapatas, pulgas, etc., que son parásitos de los animales. Esta clase de agentes mata insectos al actuar sobre el receptor de ácido gamma butírico de los invertebrados. Dichos agentes se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.567.429, la Patente de Estados Unidos N.º 5.122.530, y el documento EP 295.117. Estaría dentro del nivel de habilidad del profesional decidir qué compuestos individuales se pueden usar en las formulaciones de la invención.

[0010] Los reguladores del crecimiento de insectos son otra clase de insecticidas o acaricidas, que también se proporcionan en las formulaciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo se conocen bien por el profesional y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 3.748.356; Patente de Estados Unidos N.º 3.818.047; Patente de Estados Unidos N.º 4.225.598; Patente de Estados Unidos N.º 4.798.837; y la Patente de Estados Unidos N.º 4.751.225, así como en los documentos EP 179.022 o U.K. 2.140.010. De nuevo, estaría bien dentro del nivel de habilidad del profesional decidir qué compuestos individuales se pueden usar en la formulación de la invención.

[0011] Los estrógenos, progestinas y andrógenos se refieren a clases de compuestos químicos que también se conocen bien por un profesional en esta técnica. De hecho, los estrógenos y las progestinas se encuentran entre los fármacos más recetados y se usan, por ejemplo, en solitario o en combinación para la anticoncepción o la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos y las progestinas se producen de forma natural o se preparan sintéticamente. Esta clase de compuestos también incluye estrógenos o antagonistas de los receptores de progesterona. Los antiestrógenos, tales como tamoxifeno y clomifeno, se usan para tratar el cáncer de mama y la infertilidad. Los antiprogestivos se usan como anticonceptivos y fármacos anticancerosos, así como para inducir el parto o interrumpir un embarazo.

[0012] Los andrógenos y antiandrógenos están relacionados estructuralmente con los estrógenos y las progestinas, ya que también se biosintetizan a partir del colesterol. Estos compuestos se basan en la testosterona. Los andrógenos se utilizan para el hipogonadismo y promueven el desarrollo muscular. Los antiandrógenos se utilizan, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperplasia y el carcinoma de próstata, el acné y la calvicie de patrón masculino, así como en la inhibición del impulso sexual en hombres que son delincuentes sexuales. Estrógeno, progestinas y andrógenos se describen, por ejemplo, en «Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics», 10ª ed., J. G. Hardman y Limbird, eds., Capítulos 58 y 59, pág. 1597-1648, McGraw-Hill, N.Y. (2001) o en «Principles of Medicinal Chemistry», ed., W. O. Foye, ed., Cap. 21, págs. 433-480, Lea & Febiger, Filadelfia (1989).

[0013] Los estrógenos, progestinas y andrógenos también se utilizan en la cría de animales como promotores de crecimiento para animales de alimentación. Se sabe en la técnica que los compuestos de estas clases actúan como esteroides que promueven el crecimiento en animales tales como el ganado, las ovejas, los cerdos, las aves, los conejos, etc. Los sistemas de administración para promover el crecimiento de los animales se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.401.507, Patente de Estados Unidos N.º 5.288.469, Patente de Estados Unidos N.º 4.758.435, Patente de Estados Unidos N.º 4.686.092, Patente de Estados Unidos N.º 5.072.716 y la Patente de Estados Unidos N.º 5.419.910.

[0014] Los AINE se conocen bien en la técnica. Las clases de compuestos que pertenecen a este grupo incluyen derivados de ácido salicílico, derivados de para-aminofenol, ácidos indol e indeno acéticos, ácidos heteroarilacéticos, ácidos arilpropiónicos, ácidos antranílicos (fenamatos), ácidos enólicos y alcanonas. Los AINE ejercen su actividad al interferir con la biosíntesis de prostaglandinas mediante la inhibición irreversible o reversible de la ciclooxigenasa. También se incluyen los inhibidores de COX-2 que actúan inhibiendo el receptor de COX-2. Los compuestos de este grupo poseen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias no esteroideas. Los compuestos que pertenecen a estas clases se describen, por ejemplo, en el Capítulo 27 de Goodman y Gilman en las páginas 687-731 o en el Capítulo 22 de Foye en las páginas 503-530, así como en la Patente de Estados Unidos

N.º 3.896.145; Patente de Estados Unidos N.º 3.337.570; Patente de Estados Unidos N.º 3.904.682; Patente de Estados Unidos N.º 4.009.197; Patente de Estados Unidos N.º 4.223.299; y la Patente de Estados Unidos N.º 2.562.830, así como los agentes específicos enumerados en el The Merck Index.

5 **[0015]** Si bien los agentes bioactivos individuales son bien conocidos en la técnica, ha habido dificultades en la técnica para proporcionar una formulación inyectable de acción prolongada, fácil de usar y viable que contenga estos agentes bioactivos. Es particularmente problemático el uso de polímeros biológicamente aceptables (por ejemplo, copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA)) para formulaciones inyectables que sean útiles para inducir la liberación a largo plazo del agente bioactivo.

10

[0016] La Solicitud de Patente Europea 0537559 se refiere a composiciones poliméricas que tienen un polímero termoplástico, un agente modificador de la velocidad, un material bioactivo soluble en agua y un disolvente orgánico miscible en agua. Tras la exposición a un ambiente acuoso (por ejemplo, fluidos corporales), la composición líquida es capaz de formar una matriz de polímero sólido microporoso biodegradable para la liberación controlada de materiales bioactivos solubles en agua o dispersables durante aproximadamente cuatro semanas. El polímero termoplástico puede ser, entre muchos enumerados, polilactida, poliglicolida, policaprolactona o copolímeros de las mismas, y se usa en alta concentración (del 45 al 50 %). El agente modificador de la velocidad puede ser, entre muchos otros enumerados, triacetato de glicerol (triacetina); sin embargo, solo se ilustra heptanoato de etilo; y la cantidad del agente modificador de la velocidad no es más del 15 %.

20

[0017] De hecho, con respecto a la bibliografía de patentes, se hace referencia a:

4.150.108	Graham
4.329.332	Couvreux y col.
4.331.652	Ludwig y col.
4.333.919	Kleber y col.
4.389.330	Tice y col.
4.489.055	Couvreux y col.
4.526.938	Churchill y col.
4.530.840	Tice y col.
4.542.025	Tice y col.
4.563.489	Urist
4.675.189	Kent y col.
4.677.191	Tanaka y col.
4.683.288	Tanaka y col.
4.758.435	Schaaf
4.857.335	Bohm
4.931.287	Bae y col.
5.178.872	Ohtsubo y col.
5.252.701	Jarrett y col.
5.275.820	Chang
5.478.564	Wantier y col.
5.540.912	Roorda y col.
5.447.725	Damani y col.
5.599.852	Scopelianos y col.
5.607.686	Totakura y col.
5.609.886	Wantier y col.
5.631.015	Bezwada y col.
5.654.010	Herbert y col.
5.700.485	Johnson y col.
5.702.717	Berde y col.
5.711.968	Tracy y col.
5.733.566	Lewis
4.938.763	Dunn y col.
5.077.049	Dunn y col.
5.278.201	Dunn y col.
5.278.202	Dunn y col.
5.288.496	Lewis
5.324.519	Dunn y col.
5.324.520	Dunn y col.
5.340.849	Dunn y col.
5.368.859	Dunn y col.
5.401.507	Lewis
5.419.910	Lewis
5.427.796	Lewis

5.487.897	Polson y col.
5.599.552	Dunn y col.
5.632.727	Tipton y col.
5.643.595	Lewis
5.660.849	Polson y col.
5.686.092	Lewis y col.
5.702.716	Dunn y col.
5.707.647	Dunn y col.
5.717.030	Dunn y col.
5.725.491	Tipton y col.
5.733.950	Dunn y col.
5.736.152	Dunn y col.
5.744.153	Yewey y col.
5.759.563	Yewey y col.
5.780.044	Yewey y col.

[0018] Estos documentos tienden a proporcionar composiciones que forman un sólido, gel o masa coagulada; por ejemplo, se contempla una cantidad significativa de polímero en estos documentos, similares a la Solicitud de Patente Europea 0537559, que los hace totalmente inadecuados para formulaciones inyectables.

5 **[0019]** Shah y col (J. Controlled Release, 1993, 27:139-147), en relación con formulaciones para la liberación sostenida de compuestos bioactivos que contienen diversas concentraciones de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) disuelto en vehículos tales como triacetina; Lambert y Peck (J. Controlled Release, 1995, 33:189-195), como un estudio de la liberación de proteína de una solución al 20 % de PLGA en N-metilpirrolidona expuesta a un fluido acuoso; y Shivley y col (J. Controlled Release, 1995, 33:237-243), como un estudio del parámetro de solubilidad del copolímero de poli(láctido-co-glicolida) en una diversidad de disolventes, y la liberación *in vivo* de naltrexona de dos implantes inyectables (naltrexona al 5 % en PLGA al 57 % y N-metilpirrolidona al 38 % o PLGA al 35 % y N-metilpirrolidona al 60 %).

15 **[0020]** La liberación controlada de la sustancia bioactiva hidrófoba *in vivo* durante un periodo prolongado de tiempo se menciona en la Patente de Estados Unidos 6.733.767 que incluye un polímero tal como PLGA con una mezcla de disolventes hidrófilos y lipófilos. Sin embargo, estas formulaciones también tienen problemas de estabilidad en almacenamiento a largo plazo y también con el taponamiento de las agujas usadas para inyectar la formulación.

20 **[0021]** Los documentos US 2002/0645547 y EP 1484033 describen composiciones poliméricas líquidas para la liberación controlada de sustancias bioactivas hidrófobas *in vivo* durante un periodo de tiempo prolongado y la liberación del fármaco sin «ráfagas» se logra usando una composición polimérica líquida que incluye un polímero tal como copolímero de poli(láctido-co-glicolida) en una mezcla de disolventes hidrófilos y lipófilos. Las sustancias bioactivas pueden seleccionarse de fipronilo, avermectinas, ivermectinas, eprinomectina, milbemicinas, ácido nodulispórico y derivados de los mismos.

30 **[0022]** El documento WO 03/072112 describe composiciones inyectables preparadas para tratar animales que padecen parásitos, cuyos parásitos se sabe que son susceptibles al menos a una de las avermectinas, milbemicinas o salicilanilidas. Las composiciones comprenden, por ejemplo, ivermectina en una cantidad del 0,1 al 10 % (p/v), un disolvente seleccionado del grupo que consiste en glicerolformal, propilenglicol, polietilenglicol y combinaciones de los mismos, y una salicilanilida (por ejemplo closantel, en una cantidad tal que la composición inyectable administre aproximadamente 2,5 mg de closantel por kilogramo de peso vivo del animal a tratar), y una especie polimérica seleccionada del grupo que consiste en copolímeros de bloque de polivinilpirrolidona y polioxipropileno/polioxietileno. Las especies poliméricas mejoran la biodisponibilidad de la salicilanilida.

40 **[0023]** Un problema adicional en la técnica es que algunas cepas de ectoparásitos y endoparásitos se han vuelto resistentes a los agentes antiparasitarios administrados en formulaciones convencionales haciéndolos inadecuados para combatir los ectoparásitos y endoparásitos.

45 **[0024]** Todavía existe la necesidad en la técnica de formulaciones de acción prolongada que sean adecuadas para inyección y que tengan estabilidad en almacenamiento a largo plazo. Además, una formulación inyectable ideal no solo podría utilizarse con diámetros de aguja más pequeños, sino que tendría un efecto de acción prolongada que tendría un efecto durante toda la temporada de crianza de mamíferos para ganado, tales como el ganado bovino, ovino y porcino, o minimizaría el número de inyecciones cuando se aplican a mamíferos domésticos tales como perros y gatos. También sería beneficioso si se pudieran desarrollar formulaciones que sean capaces de tratar ectoparásitos y endoparásitos que se hayan vuelto resistentes a agentes antiparasitarios, incluidas las lactonas macrocíclicas.

50 **[0025]** La mención 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.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 **[0026]** Un objetivo de la invención es proporcionar una formulación líquida inyectable de acción prolongada para combatir ectoparásitos y/o endoparásitos en un mamífero que comprende:

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente bioactivo que comprende una combinación de un primer agente bioactivo seleccionado de emamectina, eprinomectina, ivermectina y moxidectina y mezclas de las mismas, y
- 10 un segundo agente bioactivo que es clorsulón;
- (b) un disolvente volátil por vía subcutánea seleccionado de glicerol formal, N-metilpirrolidona (NMP), triacetina, dimetilacetamida, etilacetamida, acetato de etilo, solcetal, carbonato de propileno, lactato de etilo y mezclas de los mismos;
- (c) un polímero biológicamente aceptable que es copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA);
- 15 (d) opcionalmente, al menos un aditivo antiectoparasitario o antiendoparasitario aceptable, excipiente o mezclas de los mismos; y
- (e) opcionalmente, un antioxidante.

[0027] Sorprendentemente, las formulaciones inyectables líquidas de acción prolongada de la invención resuelven los problemas asociados con formulaciones inyectables anteriores al tener estabilidad a largo plazo en una forma líquida, pudiendo de este modo acomodar diámetros de aguja más pequeños y proporcionar una forma de dosificación conveniente para lograr efectos de acción prolongada en el control de plagas en un mamífero. Las formulaciones únicas de la invención también permiten combatir los ectoparásitos y los endoparásitos que se han vuelto resistentes a agentes antiparasitarios administrados en una forma de dosificación estándar.

25 **[0028]** Sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que los efectos beneficiosos de la invención se producen porque el disolvente volátil por vía subcutánea es capaz de disolver suficientemente el polímero biológicamente aceptable y el agente bioactivo manteniéndolo en solución antes de la inyección. Sin embargo, tras la inyección de la formulación, el disolvente volátil por vía subcutánea se disipa y permite una mejor distribución dentro de la matriz del polímero biológicamente aceptable, lo que a su vez permite una mejor liberación del agente bioactivo durante periodos de tiempo más prolongados de lo que se puede lograr previamente.

[0029] Para los fines de esta solicitud, el término «larga temporada» define un periodo de tiempo que es de al menos aproximadamente 4 meses hasta aproximadamente un año. El término «mes» como se usa en esta solicitud, es equivalente a aproximadamente 30 días y «un año» equivale a aproximadamente 365 días.

[0030] Se observa que en esta descripción, y particularmente en las reivindicaciones y/o los párrafos, términos tales como «comprende», «comprendido», «que comprende» y similares, pueden tener el significado que se le atribuye en la Ley de patentes de EE. UU.; por ejemplo, pueden significar «incluye», «incluido», «incluyendo» y similares; y que términos tales como «que consisten esencialmente en» y «consiste esencialmente en» tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE. UU., por ejemplo, permiten elementos no mencionados explícitamente, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

45 **[0031]** Estas y otras realizaciones se describen o resultan evidentes a partir de, y se incluyen por, la siguiente Descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 **[0032]** La siguiente descripción detallada, dada a modo de ejemplo, pero sin pretender limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra el nivel medio de eprinomectina en plasma después de inyectar la formulación inyectable de acción prolongada detrás de la oreja del ganado.

La Figura 2 muestra el nivel medio de eprinomectina en plasma después de inyectar la formulación inyectable de acción prolongada en el lado derecho del cuello en la parte delantera del hombro del ganado.

La Figura 3 muestra el nivel medio de eprinomectina en plasma después de inyectar la formulación inyectable de acción prolongada en el hombro izquierdo del ganado.

60 La Figura 4 muestra una comparación de los niveles plasmáticos de eprinomectina entre la inyección de la oreja y el hombro.

La Figura 5 muestra el agotamiento plasmático de la emamectina después de la inyección.

La Figura 6 muestra el agotamiento plasmático de la moxidectina después de la inyección.

La Figura 7 muestra el agotamiento plasmático de eprinomectina en ovejas después de la inyección.

65 La Figura 8 muestra el agotamiento plasmático de eprinomectina en perros después de la inyección.

La Figura 9 muestra el agotamiento plasmático de ivermectina en perros después de la inyección.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 5 **[0033]** Una realización de la invención es una formulación líquida inyectable de acción prolongada para combatir ectoparásitos y/o endoparásitos en un mamífero que comprende:
- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente bioactivo que comprende una combinación de un primer agente bioactivo seleccionado de emamectina, eprinomectina, ivermectina y moxidectina y mezclas de las mismas, y
- 10 un segundo agente bioactivo que es clorsulón;
- (b) un disolvente volátil por vía subcutánea seleccionado de glicerol formal, N-metilpirrolidona (NMP), triacetina, dimetilacetamida, etilacetamida, acetato de etilo, solcetal, carbonato de propileno, lactato de etilo y mezclas de los mismos;
- (c) un polímero biológicamente aceptable que es copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA);
- 15 (d) opcionalmente, al menos un aditivo antiectoparasitariamente o antiendoparasitariamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos; y
- (e) opcionalmente, un antioxidante.
- [0034]** En otra realización de la invención, la formulación de la invención es para combatir endoparásitos en
- 20 los que el endoparásito es un helminto seleccionado del grupo que consiste en *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dirofilaria*, *Dictyocaulus*, *Echinococcus*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus* y mezclas de los mismos.
- [0035]** En una realización adicional de la formulación para combatir los ectoparásitos, el ectoparásito es un
- 25 insecto o arácnido incluyendo los de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Ambylomma*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinea*, *Linognathus*, *Hematopinus*, *Solenopotes* y mezclas de los mismos.
- [0036]** En otra realización de la invención, la formulación de la invención tiene un efecto terapéutico durante
- 30 un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses y al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente cinco meses.
- [0037]** Un proceso para hacer la formulación inyectable líquida de acción prolongada de la invención
- 35 comprende:
- (i) disolver el polímero biológicamente aceptable en un disolvente volátil por vía subcutánea para formar una solución;
- (ii) añadir una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente bioactivo a la solución para formar la formulación.
- 40 **[0038]** En el proceso de fabricación de la formulación líquida inyectable de acción prolongada, la formulación líquida inyectable de acción prolongada está libre de partículas que tapan la aguja utilizada para la inyección, en la que el calibre de la aguja se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 18 a aproximadamente 30, de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 y de aproximadamente 24 a aproximadamente 30.
- 45 **[0039]** La formulación se usa en un procedimiento para combatir ectoparásitos y/o endoparásitos en un mamífero que comprende la administración parenteral de una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación de la invención a un mamífero que lo necesite.
- 50 **[0040]** El endoparásito puede ser un helminto seleccionado del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus* y mezclas de los mismos, y los ectoparásitos incluyen aquellos de los géneros *Damalinea*, *Linognathus*, *Solenopotes*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Ctenocephalides*,
- 55 *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Ambylomma*, *Boophilus*, *Hyalomma* y mezclas de los mismos.
- [0041]** En otra realización de la invención, la formulación se administra en el sitio de inyección en el mamífero que es subcutáneo y se selecciona del grupo que consiste en la oreja, entre el hombro cerca del cuello; y el hombro.
- 60 **[0042]** En realidad, la formulación tiene un efecto terapéutico durante un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente un año, al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses y al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente cinco meses.
- 65 **[0043]** El antihelmíntico puede seleccionarse del grupo que consiste en *Cooperia*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, y

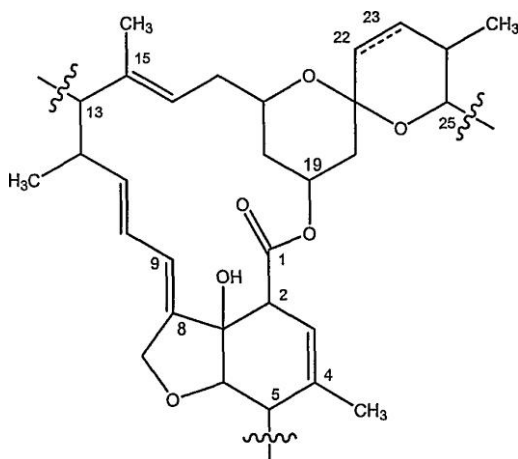
mezclas de los mismos en el que dicho antihelmíntico es resistente a los antibióticos macrólidos cuando no se administra por el procedimiento descrito en el presente documento.

[0044] A continuación se describen realizaciones adicionales de la invención que están dirigidas a elementos
5 específicos de la invención.

[0045] Los agentes bioactivos que se usan en las formulaciones de la invención pueden conocerse bien por el profesional al que pertenece esta invención. Los agentes bioactivos adecuados incluyen sustancias útiles para prevenir la infección en el sitio de administración, como por ejemplo, sustancias antivirales, antibacterianas,
10 antiparasitarias, antifúngicas y combinaciones de las mismas. El agente puede ser además una sustancia capaz de actuar como estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsivo y similares. El sistema de administración puede contener un gran número de agentes biológicamente activos, ya sea individualmente o en combinación. Los ejemplos de estos agentes biológicamente activos incluyen, pero sin limitación: agentes antiinflamatorios tales como hidrocortisona, prednisona, fludrotisona, triamcinolona, dexametasona, betametasona y similares; agentes
15 antibacterianos tales como penicilinas, cefalosporinas, vancomicina, bacitracina, polimicinas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, incluyendo azálidos, eritromicina, estreptomicina, y similares; agentes antiparasitarios tales como quinacrina, cloroquina, quinina, y similares; agentes antifúngicos tales como nistatina, gentamicina, miconazol, tolnaftato, ácido undecíclico y sus sales, y similares; agentes antivirales tales como vidarabina, aciclovir, ribarivina, clorhidrato de amantadina, yododeoxiuridina, didesoxiuridina, interferones y similares; agentes antineoplásicos tales
20 como metotrexato, 5-fluorouracilo, bleomicina, factor de necrosis tumoral, anticuerpos específicos de tumor conjugados con toxinas, y similares; agentes analgésicos tales como ácido salicílico, ésteres y sales de salicilato, acetaminofeno, ibuprofeno, morfina, fenilbutazona, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, y similares; anestésicos locales tales como cocaína, benzocaína, novocaína, lidocaína, y similares; vacunas, o antígenos, epítopos, inmunógenos de patógenos humanos o animales, tales como hepatitis, influenza, sarampión, paperas,
25 rubéola, hemophilus, difteria, tétanos, rabia, polio, así como vacunas veterinarias y similares; agentes del sistema nervioso central tales como tranquilizantes, sedantes, antidepresivos, hipnóticos, agentes bloqueadores B-adrenérgicos, dopamina, y similares; factores de crecimiento tales como factor estimulante de colonias, factor de crecimiento epidérmico, eritropoyetina, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento neuronal, hormona del crecimiento humano, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de tipo insulina,
30 y similares; hormonas, tales como progesterona, estrógeno, testosterona, hormona estimulante del folículo, gonadotropina coriónica, insulina, endorfinas, somatotropinas y similares; antihistamínicos tales como difenhidramina, clorfeniramina, clorciclizina, prometazina, cimetidina, terfenadina, y similares; agentes cardiovasculares tales como clorhidrato de verapamilo, digitálicos, enalapril, benazeprilo, estreptocinasa, papaverina de nitroglicerina, fosfato de disopiramida, dinitrato de isosorbida, y similares; agentes antiulcerosos tales
35 como clorhidrato de cimetidina, yoduro de sopropamida, bromuro de propantelina, y similares; broncodilatadores tales como sulfato metaprotornal, aminofilina, albuterol, y similares; y vasodilatadores tales como teofilina, niacina, ésteres de nicotinato, amilonitrato, minoxidilo, diazóxido, nifedipina.

[0046] En otra realización de la invención, las clases de agentes bioactivos contemplados por las
40 formulaciones de la invención incluyen insecticidas, acaricidas, parasiticidas, potenciadores del crecimiento y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las clases específicas de compuestos que están dentro de estas clases incluyen, por ejemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico y sus derivados, estrógenos, progestinas, andrógenos, derivados piridilmetílicos sustituidos, fenilpirazoles e inhibidores de COX-2.

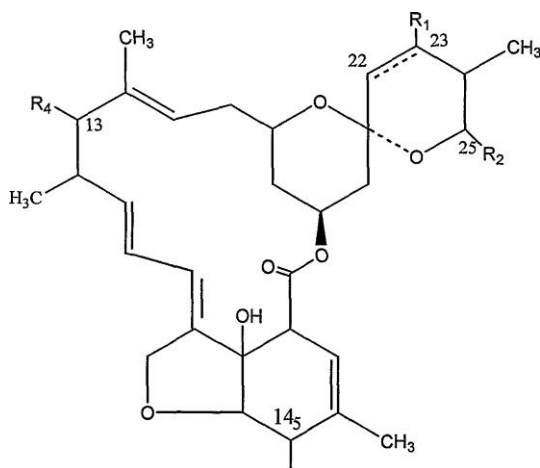
[0047] Las series de compuestos de avermectina y milbemicina son potentes agentes antihelmínticos y antiparasitarios contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Los compuestos que pertenecen a esta serie son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de estas dos series de compuestos está estrechamente relacionada y ambas comparten un anillo de lactona complejo macrocíclico de 16
50 miembros, representado genéricamente por la siguiente estructura:



[0048] Sin embargo, las milbemecinas no contienen el sustituyente de sacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Las avermectinas del producto natural se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 4.310.519 de Albers-Schonberg, y col., y los compuestos 22, 23-dihidro avermectina se describen por Chabala, y col., en la Patente de Estados Unidos N.º 4.199.569. Para un análisis general de las avermectinas, que incluyen un análisis de sus usos en seres humanos y animales, véase «Ivermectin and Abamectin,» W. C. Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989). Además, los agentes bioactivos tales como avermectinas o ivermectina, se pueden usar en combinación con otros agentes bioactivos; y, con respecto a combinaciones de avermectinas, ivermectina y agentes bioactivos, se hace referencia a Kitano, Patente de Estados Unidos N.º 4.468.390, Beuvry y col., Patente de Estados Unidos N.º 5.824.653, von Bittera y col., Patente de Estados Unidos N.º 4.283.400, Solicitud de Patente Europea 0 007 812 A1, publicada el 2 de junio de 1980, Memoria descriptiva de la Patente de Reino Unido 1 390 336, publicada el 9 de abril de 1975, Solicitud de Patente Europea 0 002 916 A2, Patente de Ancare New Zealand 237 086, Patente de Bayer New Zealand 176193, publicada el 19 de noviembre de 1975, entre otros.

[0049] Las milbemecinas de origen natural se describen por Aoki y col., Patent de Estados Unidos N.º 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en «The Merck Index» 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. (1996). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.077.308, Patente de Estados Unidos N.º 4.859.657, Patente de Estados Unidos N.º 4.963.582, Patente de Estados Unidos N.º 4.855.317, Patente de Estados Unidos N.º 4.871.719, Patente de Estados Unidos N.º 4.874.749, Patente de Estados Unidos N.º 4.427.663, Patente de Estados Unidos N.º 4.310.519, Patente de Estados Unidos N.º 4.199.569, Patente de Estados Unidos N.º 5.055.596, Patente de Estados Unidos N.º 4.973.711, Patente de Estados Unidos N.º 4.978.677, y la Patente de Estados Unidos N.º 4.920.148.

[0050] Los compuestos de tipo avermectina y milbemecina son de particular interés ya que presentan actividad contra un amplio rango de endoparásitos, incluyendo nematodos y ascárides, y también son eficaces contra ectoparásitos, incluyendo piojos, moscas de la mosca, ácaros, larvas dípticas migratorias y garrapatas. Si bien muchos compuestos de avermectina son conocidos en la técnica, una estructura representativa de la



clase de compuestos es la siguiente:

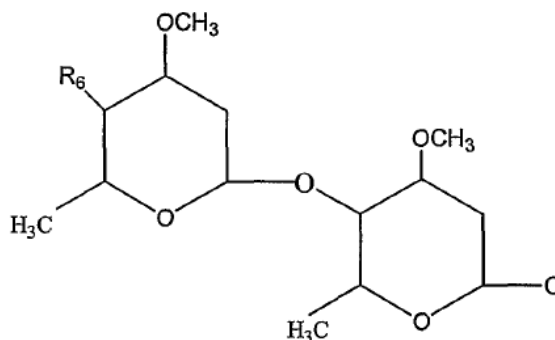
donde la línea discontinua indica un enlace sencillo o doble en las posiciones 22,23;

R₁ es hidrógeno o hidroxi con la condición de que R₁ esté presente solamente cuando la línea discontinua indique un enlace sencillo;

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R₃ es hidroxi, metoxi o =NOR₅ donde R₅ es hidrógeno o alquilo inferior; y

R₄ es hidrógeno, hidroxi o



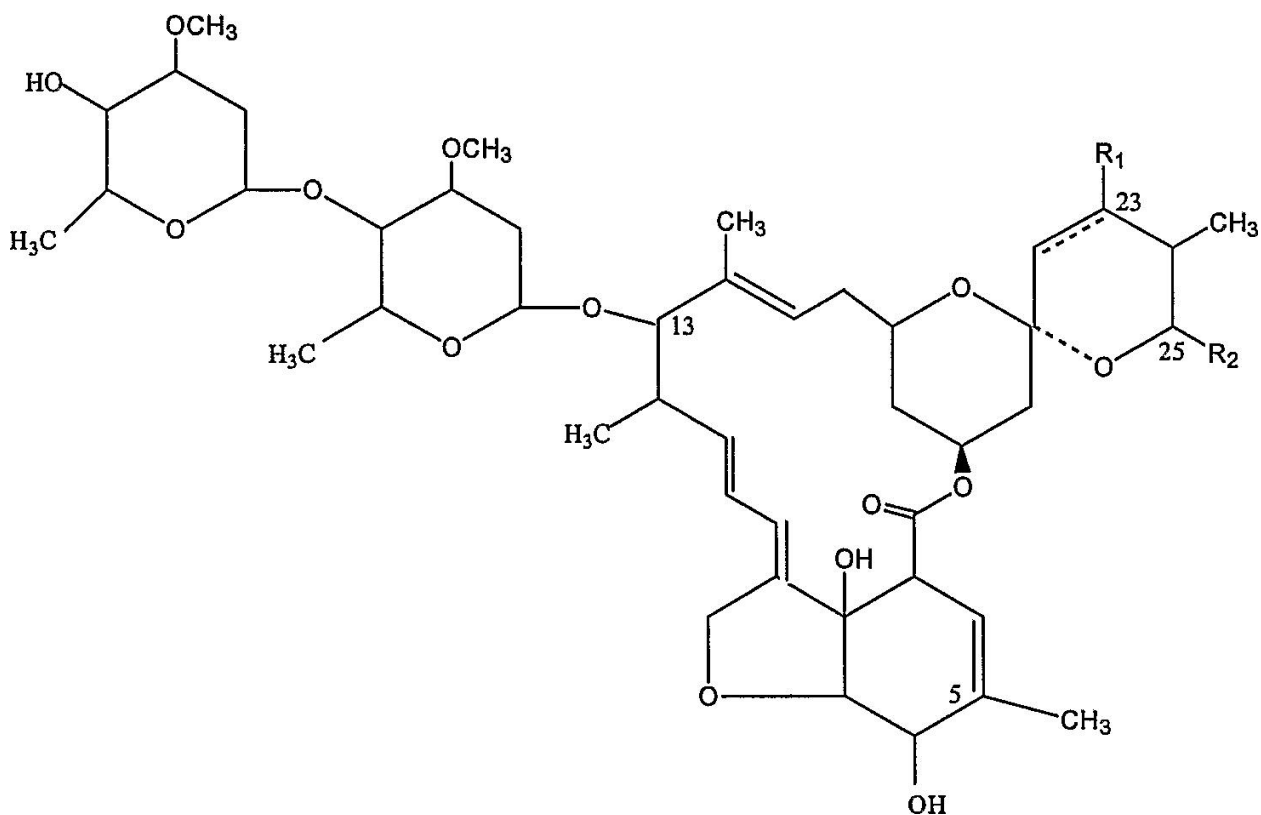
10

donde R₆ es hidroxi, amino, mono- o di-alquilamino inferior o alcanoilamino inferior.

[0051] Los compuestos preferidos son avermectina B1a/B1b (abamectina), 22,23-dihidro avermectina B1a/B1b (ivermectina) y el derivado de 4"-acetilamino-5-cetoximino de avermectina B1a/B1b. Se aprueban tanto

15

[0052] Las estructuras de abamectina e ivermectina son las siguientes:



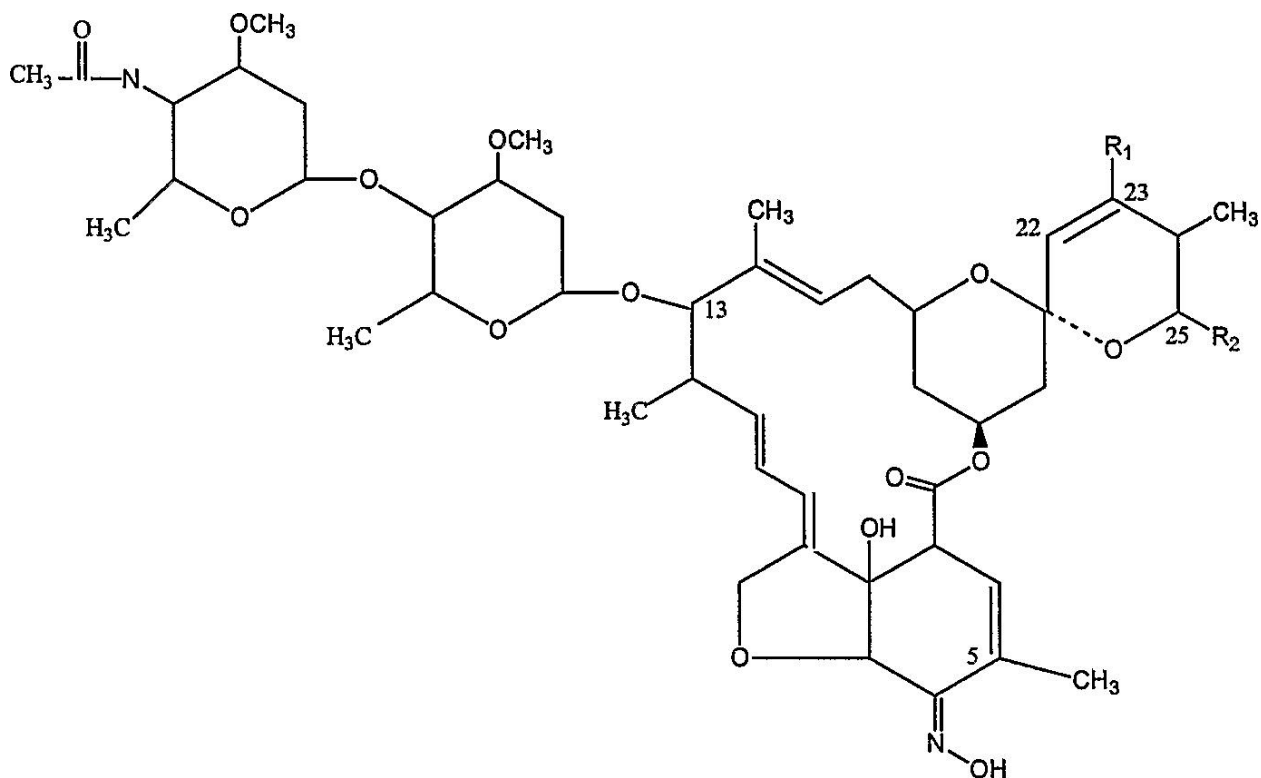
20

en las que, para abamectina, la línea discontinua representa un doble enlace y R₁ no está presente, y para ivermectina el doble enlace representa un enlace sencillo y R₁ es hidrógeno; y R₂ es isopropilo o sec-butilo.

25

[0053] Los derivados de 4"-acetil amino-5-cetoximino de avermectina B1a/B1b tienen la siguiente fórmula

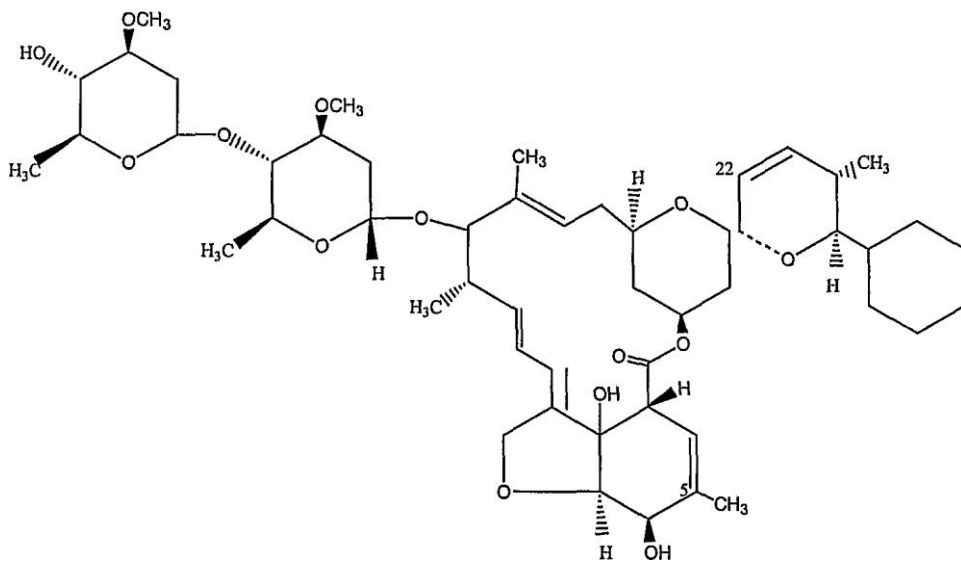
estructural:



5 donde R₂ es isopropilo o sec-butilo.

[0054] Los productos de avermectina se preparan generalmente como una mezcla de al menos el 80 % del compuesto donde R₂ es sec-butilo, y no más del 20 % del compuesto, donde R₂ es isopropilo.

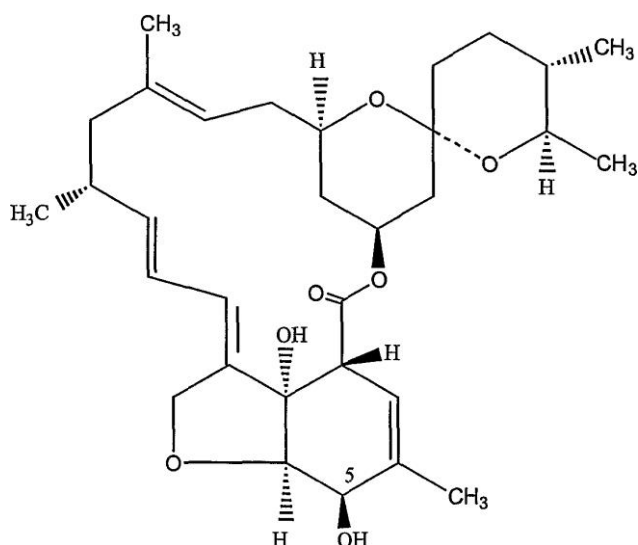
10 **[0055]** Otras avermectinas preferidas incluyen emamectina, eprinomectina, latidectina, lepimectina, selamectina y doramectina. La doramectina se describe en la Patente de Estados Unidos 5.089.490 y EP 214 738. Este compuesto tiene la siguiente estructura:



15

En las presentes formulaciones, se prefieren especialmente ivermectina y eprinomectina.

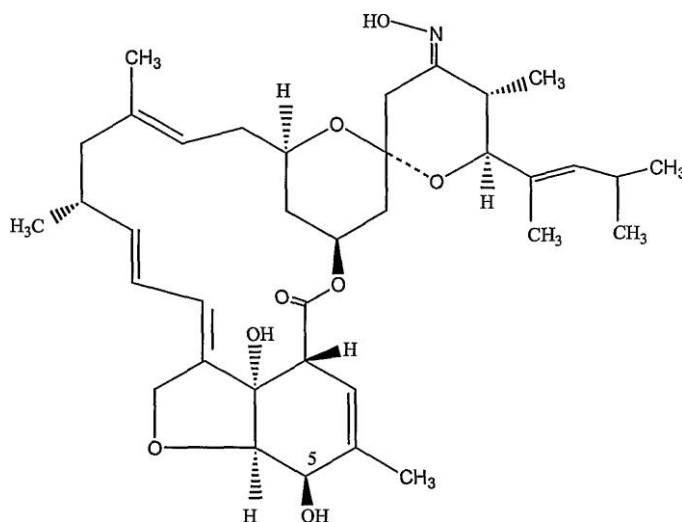
[0056] Una estructura representativa para una milbemicina es la de la milbemicina α_1 :



[0057]

Una milbemicina especialmente preferida es la moxidectina, cuya estructura es la siguiente:

5



El compuesto se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.089.490.

10 [0058] Los derivados de avermectina de monosacáridos también se prefieren especialmente cuando está presente una sustitución de oxima en la posición 5 del anillo de lactona. Dichos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento EP 667.054. La selamectina es un compuesto especialmente preferido de esta clase de derivados.

15 [0059] En una realización preferida de la invención, las avermectinas, milbemicinas y derivados de las mismas se seleccionan del grupo que incluye, pero sin limitación, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina y selamectina (avermectina y derivados de la misma), milbemectina, milbemicina D y moxidectina (milbemicina y derivados de la misma) y mezclas de las mismas.

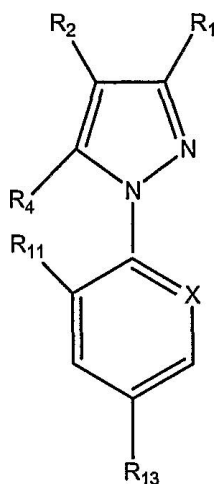
20 [0060] En una realización particularmente ventajosa de la invención, las avermectinas, milbemicinas y derivados de las mismas se seleccionan del grupo que consiste en emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina y mezclas de las mismas.

[0061] El ácido nodulisporico y sus derivados son una clase de agentes acaricidas, antiparasitarios, insecticidas y antihelmínticos conocidos por los expertos en la técnica. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.399.582 y el documento WO 96/29073. Además, los compuestos se pueden administrar en combinación con otros insecticidas, parasiticidas y acaricidas. Dichas combinaciones incluyen agentes antihelmínticos, tales como los analizados anteriormente, que incluyen ivermectina, avermectina, eprinomectina y

emamectina, así como otros agentes tales como tiabendazol, febantel, praziquantel, pirantel o morantel; sulfonamida tal como clorsulón, fenilpirazoles tales como fipronilo; y reguladores del crecimiento de insectos tales como lufenurón. Dichas combinaciones también se contemplan en la presente invención.

5 **[0062]** Generalmente, todas las clases de dichos insecticidas pueden usarse en esta invención. Un ejemplo de esta clase incluye derivados de piridilmetilo sustituidos tales como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 4.742.060 o el documento EP 892.060.

[0063] Los pirazoles, tales como fenilpirazoles y N-arilpirazoles, son otra clase de insecticidas que poseen
 10 una excelente actividad insecticida contra todas las plagas de insectos, incluidas las plagas de chupadores de sangre, tales como garrapatas, pulgas, etc., que son parásitos de los animales. Esta clase de agentes mata insectos al actuar sobre el receptor de ácido gamma butírico de los invertebrados. Dichos agentes se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.567.429, Patente de Estados Unidos N.º 5.122.530, los documentos EP 295.117, y EP 846686 A1 (o Banks GB 9625045, presentado el 30 de noviembre de 1996 también se cree que
 15 son equivalentes a la Patente de Estados Unidos N.º de Ser. 309.229, presentada el 17 de noviembre de 1997). En una realización de la invención, los N-arilpirazoles incluyen compuestos de la fórmula general:



20 en la que:

R₁ es un átomo de halógeno, CN o metilo;

R₂ es S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R₃ es alquilo o haloalquilo;

25 R₄ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ o C(O)OR₇, alquilo, haloalquilo o OR₈ o un radical -N=C(R₉)(R₁₀);

R₅ y R₆ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, C(O)alquilo, S(O)_qCF₃ o alcocarbonilo, o R₅ y R₆ pueden formar juntos un radical alquilo divalente que está interrumpido opcionalmente por uno o dos heteroátomos divalentes; R₇ representa un radical alquilo o haloalquilo;

30 R₈ representa un radical alquilo o haloalquilo o un átomo de hidrógeno;

R₉ representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno;

R₁₀ representa un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₁ y R₁₂ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno CN o NO₂;

R₁₃ representa un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo, haloalcoxi, S(O)_qCF₃ o SF₅;

35 m, n, q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1 o 2;

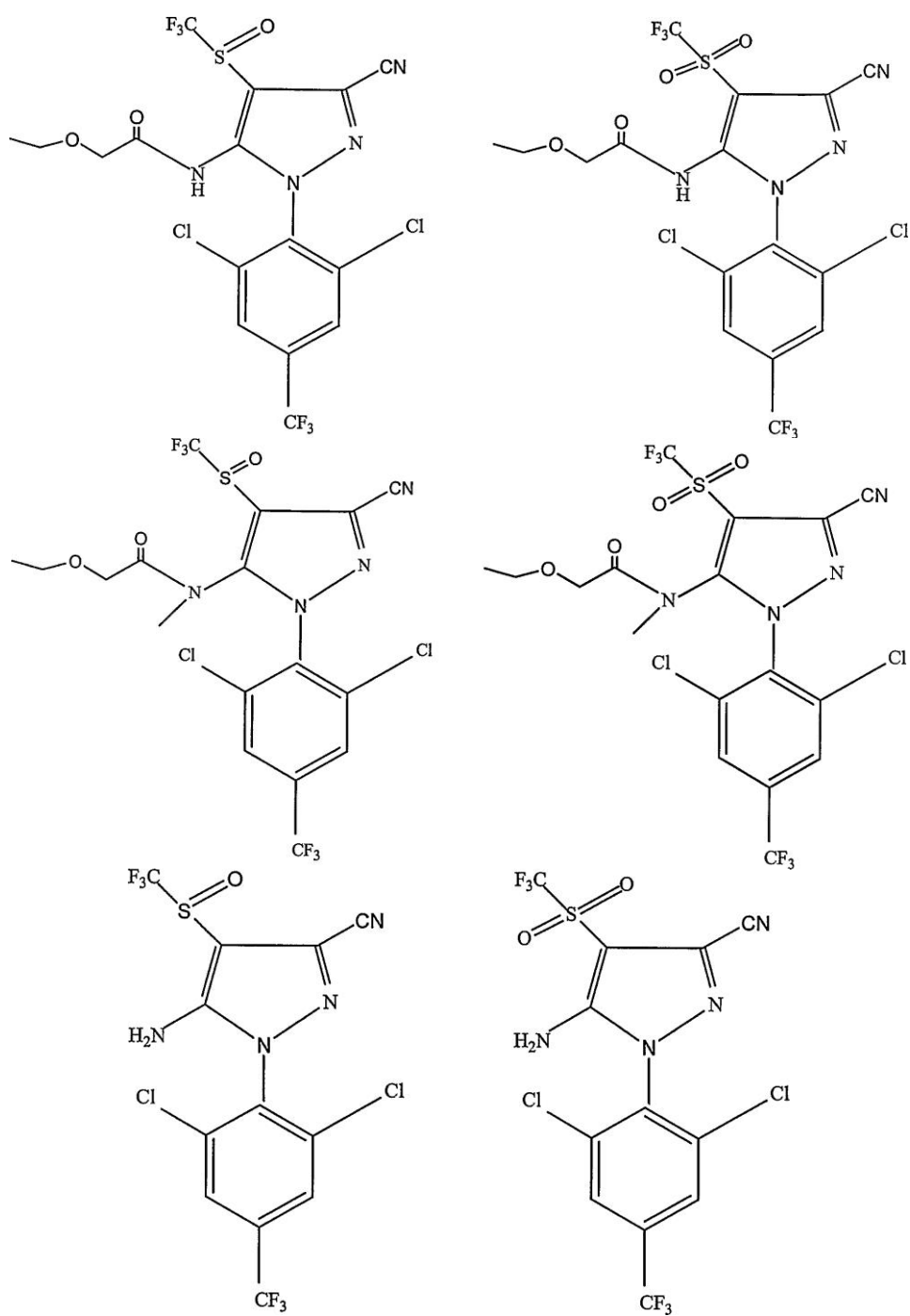
X representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R₁₂, formando partes las otras tres valencias del átomo de carbono del anillo aromático;

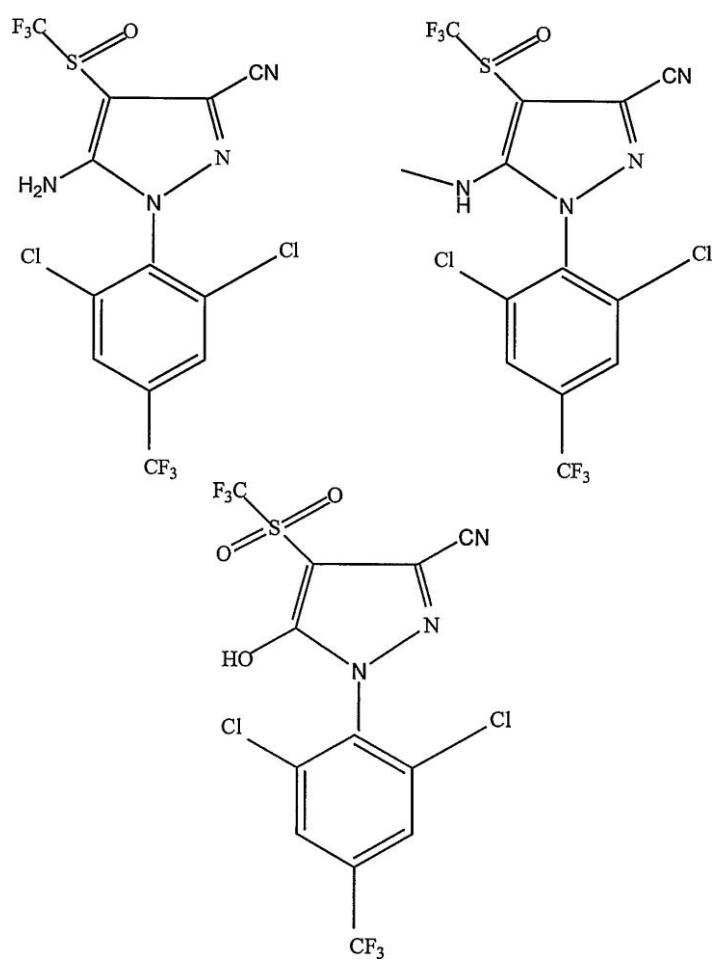
con la condición de que, cuando R₁ sea metilo, entonces R₃ sea haloalquilo, R₄ sea NH₂, R₁₁ sea Cl, R₁₃ sea CF₃ y X sea N o, de lo contrario, R₂ sea 4,5-dicianoimidazol-2-ilo, R₄ sea Cl, R₁₁ sea Cl, R₁₃ sea CF₃ y X sea C-Cl;

40

En una realización de esta invención particular, la referencia a alquilo, haloalquilo, haloalcoxi describe restos con 1 a 8 átomos de carbono. En otra realización de esta invención particular, la referencia a alquilo, haloalquilo, haloalcoxi describe restos con 1 a 4 átomos de carbono.

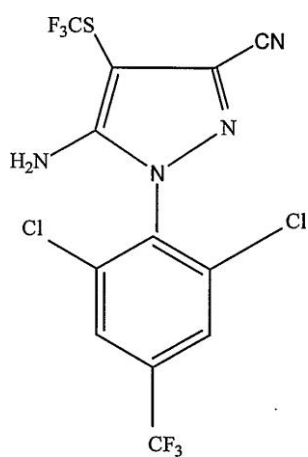
45 **[0064]** El fipronilo se conoce bien en la técnica como un agente contra pulgas y garrapatas. Estaría dentro del nivel de habilidad del profesional decidir qué compuestos individuales se pueden usar en las formulaciones de la invención. Otros fenilpirazoles preferidos incluyen los siguientes compuestos:





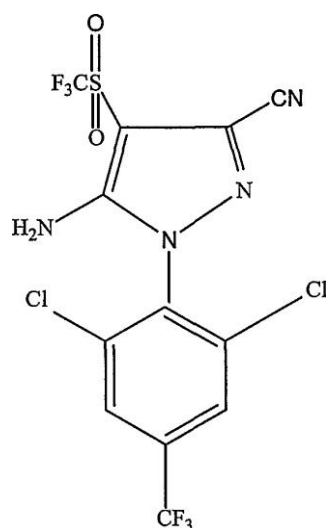
5 [0065]

Los fenilpirazoles especialmente preferidos incluyen, además de fipronilo, fipronil tio



y fipronil sulfona.

10



[0066] Los reguladores del crecimiento de insectos (IGR) son otra clase de insecticidas o acaricidas, que también se proporcionan en las formulaciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo se conocen bien por el profesional y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 3.748.356; Patente de Estados Unidos N.º 3.818.047; Patente de Estados Unidos N.º 4.225.598; Patente de Estados Unidos N.º 4.798.837; y la Patente de Estados Unidos N.º 4.751.225, así como en los documentos EP 179.022 o U.K. 2.140.010. Los reguladores del crecimiento de insectos especialmente ventajosos incluyen diflubenzurón, lufenurón, metopreno, fenoxicarb, piriproxfen, y ciromazina. De nuevo, estaría bien dentro del nivel de habilidad del profesional decidir qué compuestos individuales se pueden usar en la formulación de la invención.

[0067] Los estrógenos, progestinas y andrógenos se refieren a clases de compuestos químicos que también se conocen bien por un profesional en esta técnica. De hecho, los estrógenos y las progestinas se encuentran entre los fármacos más recetados y se usan, por ejemplo, en solitario o en combinación para la anticoncepción o la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos y las progestinas se producen de forma natural o se preparan sintéticamente. Esta clase de compuestos también incluye estrógenos o antagonistas de los receptores de progesterona. Los antiestrógenos, tales como tamoxifeno y clomifeno, se usan para tratar el cáncer de mama y la infertilidad. Los antiprogestivos se usan como anticonceptivos y fármacos anticancerosos, así como para inducir el parto o interrumpir un embarazo.

[0068] Los andrógenos y antiandrógenos están relacionados estructuralmente con los estrógenos y las progestinas, ya que también se biosintetizan a partir del colesterol. Estos compuestos se basan en la testosterona. Los andrógenos se utilizan para el hipogonadismo y promueven el desarrollo muscular. Los antiandrógenos se utilizan, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperplasia y el carcinoma de próstata, el acné y la calvicie de patrón masculino, así como en la inhibición del impulso sexual en hombres que son delincuentes sexuales. El estrógeno, las progestinas y los andrógenos se describen, por ejemplo, en «Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics», 10ª ed., J. G. Hardman y L. E. Limbird, eds., Capítulos 58 y 59, págs. 1597-1648, McGraw Hill, Nueva York (2001) o en «Principles of Medicinal Chemistry», 3ª ed., W. O. Foye, ed., Capítulo 21, págs. 433-480, Lea & Febiger, Filadelfia (1989).

[0069] Los estrógenos, progestinas y andrógenos también se utilizan en la cría de animales como promotores de crecimiento para animales de alimentación. Se sabe en la técnica que los compuestos de estas clases actúan como esteroides que promueven el crecimiento en animales tales como el ganado, las ovejas, los cerdos, las aves, los conejos, etc. Los sistemas de administración para promover el crecimiento de los animales se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.401.507, Patente de Estados Unidos N.º 5.288.469, Patente de Estados Unidos N.º 4.758.435, Patente de Estados Unidos N.º 4.686.092, Patente de Estados Unidos N.º 5.072.716 y Patente de Estados Unidos N.º 5.419.910.

[0070] Los AINE se conocen bien en la técnica. Las clases de compuestos que pertenecen a este grupo incluyen derivados de ácido salicílico, derivados de para-aminofenol, ácidos indol e indeno acéticos, ácidos heteroarilacéticos, ácidos arilpropiónicos, ácidos antranílicos (fenamatos), ácidos enólicos y alcanonas. Los AINE ejercen su actividad al interferir con la biosíntesis de prostaglandinas mediante la inhibición irreversible o reversible de la ciclooxigenasa. También se incluyen los inhibidores de COX-2 que actúan inhibiendo el receptor de COX-2. Los compuestos de este grupo poseen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias no esteroideas. Los

compuestos que pertenecen a estas clases se describen, por ejemplo, en el Capítulo 27 de Goodman y Gilman en las páginas 687 a 731 o en el Cap. 23 de Foye en las páginas 503 a 530, así como en la Patente de Estados Unidos N.º 3.896.145; Patente de Estados Unidos N.º 3.337.570; Patente de Estados Unidos N.º 3.904.682; Patente de Estados Unidos N.º 4.009.197; Patente de Estados Unidos N.º 4.223.299; y Patente de Estados Unidos N.º 2.562.830, así como los agentes específicos enumerados en el The Merck Index. Los ejemplos de inhibidores de COX-2 incluyen firocoxib, deracoxib, rofecoxib, celecoxib, carprofeno, meloxicam y nimesulida.

[0071] Los macrólidos son una clase de antibióticos que contienen un anillo de lactona de muchos miembros al que están unidos uno o más azúcares desoxi. Los macrólidos son generalmente bacteriostáticos, pero se ha demostrado que son bactericidas en concentraciones altas contra organismos muy susceptibles. Los macrólidos son más eficaces contra los cocos y bacilos de la posición gram, aunque poseen cierta actividad contra algún organismo gram-negativo. Los macrólidos ejercen su actividad bacteriostática al inhibir la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose de manera reversible a la subunidad ribosomal 50 S. («Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics», 9ª ed., J. G. Hardman & L. E. Limbird, eds., cap. 47, págs. 1135-1140, McGraw-Hill, Nueva York (1996)).

[0072] Los macrólidos como clase son incoloros y usualmente cristalinos. Los compuestos son generalmente estables en solución casi neutra, pero solo tienen una estabilidad limitada en soluciones de ácido o base. La razón de esto es porque los enlaces glucosídicos se hidrolizan en ácido y el anillo de lactona se saponifica en la base («Principles of Medicinal Chemistry», 2ª ed., W. F. Foye, ed., cap. 31, págs. 782-785, Lea & Febiger, Filadelfia (1981)). Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas o veterinarias para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, de antibióticos macrólidos.

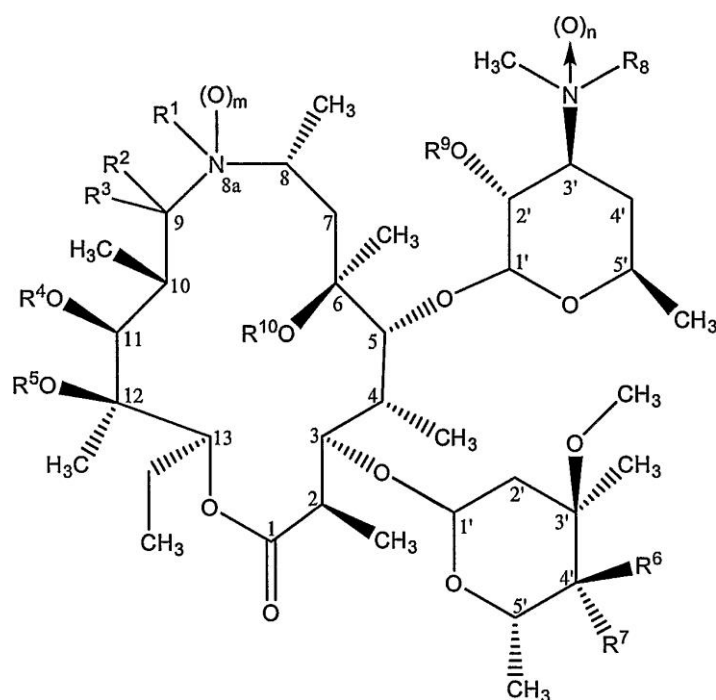
[0073] El agente bioactivo en la presente invención puede ser un macrólido, ya que los macrólidos son solubles en muchos disolventes orgánicos, pero solo son ligeramente solubles en agua. Las soluciones de macrólidos en sistemas de disolventes orgánicos se utilizan en la práctica humana y veterinaria para la administración por vía intramuscular y subcutánea.

[0074] Los macrólidos como clase incluyen la eritromicina y sus derivados, así como otros derivados tales como los azálidos. La eritromicina (PM 733,94 daltons) es el nombre común de un antibiótico macrólido producido por el crecimiento de una cepa de *Streptomyces erythreus*. Es una mezcla de tres eritromicinas, A, B y C que consisten principalmente en eritromicina A. Su nombre químico es (3R*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 9R*, 11R*, 12R*, 13S*, 14R*)-4-[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa.-L-ribo-hexopiranosil)-oxi]-14-etil-7,12,13-trihidroxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-6[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexapiranosil]oxi]oxacicotetradecano-2,10-diona, (C₃₇H₆₇NO₁₃).

[0075] La eritromicina tiene una acción amplia y esencialmente bacteriostática contra muchas bacterias Gram-positivas y algunas Gram-negativas, así como otros organismos que incluyen micoplasmas, espiroquetas, clamidias y rickettsias. En los seres humanos, encuentra utilidad en el tratamiento de una amplia diversidad de infecciones. Encuentra una amplia aplicación en la práctica veterinaria en el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como neumonías, mastitis, metritis, rinitis y bronquitis en bovinos, porcinos y ovinos.

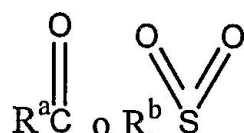
[0076] Otros derivados de las eritromicinas incluyen carbomicina, claritromicina, josamicina, leucomicinas, medecamicinas, mikamicina, miokamicina, oleandomicina, pristinamicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, y virginiamicina. Al igual que con las eritromicinas, muchos de estos derivados existen como mezclas de componentes. Por ejemplo, la carbomicina es una mezcla de carbomicina A y carbomicina B. La leucomicina existe como una mezcla de componentes A₁, A₂, A₃, A₉, B₁-B₄, U y V en diversas proporciones. El componente A₃ también se conoce como josamicina, y leucomicina V también se conoce como miokomicina. Los componentes principales de las midecamycinas son la midecamicina A, y los componentes secundarios son las midecamycinas A₂, A₃ y A₄. Asimismo, la mikamicina es una mezcla de varios componentes, mikamicina A y B. La miamamicina A también se conoce como virginiamicina M₁. La pristinamicina está compuesta por pristinamicinas I_A, I_B e I_C, que son idénticas a las virginiamicinas B₂, B₁₃ y B₂ respectivamente, y pristinamicina II_A e II_B, que son idénticas a la virginiamicina M₁ y 26,27-dihidrovirginiamicina M₁. La espiramicina consiste en tres componentes, espiromicina I, II y III. La virginiamicina está compuesta por virginiamicina S₁ y virginiamicina M₁. Todos estos componentes se pueden usar en esta invención. Las fuentes de estos macrólidos se conocen bien por el profesional y se describen en la bibliografía en referencias tales como «The Merck Index», 12ª ed., S. Budarari, ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ (1996).

[0077] Los azálidos son antibióticos macrólidos semisintéticos relacionados con la eritromicina A y presentan características de solubilidad similares. Los azálidos son macrólidos semisintéticos, antibióticos relacionados con la eritromicina A y presentan características de solubilidad similares. Esta clase incluye compuestos de la estructura general:



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los complejos metálicos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

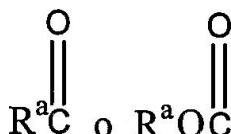
- 5 R^1 es hidrógeno; hidroxilo; alcoxi C_{1-4} ; formilo; alquilcarbonilo C_{1-10} , alcoxicarbonilo C_{1-10} , ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} , o arilsulfonilo, en la que dicho grupo alquilo C_{1-10} o grupo arilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 grupos halo (F, Cl, Br), hidroxilo, amino, acilamino C_{1-5} o alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-10} sin sustituir o sustituido, alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} , en la que dichos sustituyentes son independientemente 1-3 de
- 10 (a) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por 1-3 halo (F, Cl, Br, I), alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} , amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4}) amino o hidroxilo,
 (b) heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4}) amino, alquilcarboniloxi C_{1-4} o alquilcarbonilamino C_{1-4} ,
 (c) halo (F, Cl, Br o I),
 15 (d) hidroxilo opcionalmente acilado por un grupo



en el que

- 20 R^a es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo y
 R^b es alquilo C_{1-6} o arilo,

- (e) alcoxi C_{1-10} ,
 25 (f) ariloxi o heterocariloxi opcionalmente sustituido por 1-3 grupos halo, hidroxilo,
 amino o alquilo C_{1-4} ,
 (g) amino o alquilamino C_{1-10} opcionalmente acilado por un grupo

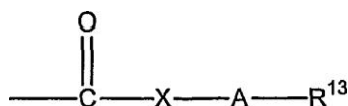


- 30 o R^bSO_2 , en el que R^a y R^b son como se han definido anteriormente,
 (h) di(alquilo C_{1-10}) amino,
 (i) arilamino, heteroarilamino, aralquilamino o heteroarilalquilamino en donde dicho grupo arilo o heteroarilo está
 opcionalmente sustituido por 1-3 grupos halo, hidroxilo, amino o alquilo C_{1-4} ,

- (j) mercapto,
 (k) alquiltio C_{1-10} , alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, ariltio, arilsulfinilo o arilsulfonilo, en los que dichos grupos arilo está opcionalmente sustituido por 1-3 grupos halo, hidroxi, amino o alquilo C_{1-4} ,
 (l) formilo,
 5 (m) alquilcarbonilo C_{1-10} ,
 (n) arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aralquilcarbonilo o heteroarilalquilcarbonilo, en los que dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-3 grupos halo, hidroxi, amino o alquilo C_{1-4} ,
 (o) carboxi,
 (p) alcocixarbonilo C_{1-10} ,
 10 (q) ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo o heteroarilalcoxicarbonilo, en los que dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-3 grupos halo, hidroxi, amino o alquilo C_{1-4} ,
 (r) carbamoilo o sulfamoilo en los que el átomo N está opcionalmente sustituido por 1-2 grupos alquilo C_{1-6} o por una cadena alquileo C_{4-6} ,
 (s) ciano,
 15 (t) isonitrilo,
 (u) nitro,
 (v) azido,
 (w) iminometilo opcionalmente sustituido en nitrógeno o carbono con alquilo C_{1-10} ,
 (y) oxo, o
 20 (x) tiono;

en el que dicha cadena alquilo, si tiene más de dos carbonos de longitud, puede estar interrumpido opcionalmente por 1-2 grupos oxa, tia o aza (-NR-, en la que R es hidrógeno o alquilo C_{1-3}).

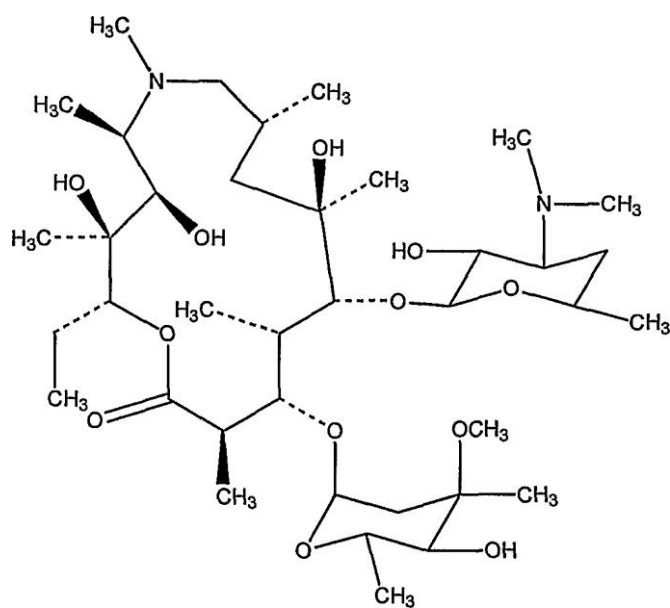
- 25 R^{10} es hidrógeno o
 R^1 y R^{10} juntos son alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por un grupo oxo;
 R^1 y R^4 juntos son alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por un grupo oxo
 R^2 y R^3 son hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo
 R^2 y R^3 juntos son oxo y tiono;
 30 R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno y alquilcarbonilo;
 R^4 y R^5 son juntos carbonilo;
 R^6 y R^7 son ambos hidrógeno o uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es hidroxi, un derivado aciloxi tomado del grupo que consiste en formiloxi,
 alquilcarboniloxi C_{1-10} , arilcarboniloxi y aralquilcarboniloxi, o -NHR¹², en el que R^{12} es hidrógeno, arilsulfinilo o
 35 heteroarilsulfinilo opcionalmente sustituido por 1-3 grupos halo o alquilo C_{1-3} ,
 alquilsulfinilo, o



- 40 donde
 X es un enlace conector, O o NH,
 A es un enlace conector o alquileo C_1-C_3
 R^{13} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicliilo, o cicloalquilo C_3-C_7 , cualquier de cuyos
 45 grupos R^{13} distintos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o más de halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3 , ciano, isonitrilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino (C_1-C_3), mercapto, alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfinilo C_1-C_3 , alquilsulfonilo C_1-C_3 , ariltio, arilsulfinilo, sulfamoilo, arilsulfonilo, carboxi, carbamoilo, alquilcarbonilo C_1-C_3 , o alcocixarbonilo C_1-C_3 ;
 R^6 y R^7 son juntos oxo, hidroxiimino, alcoxiimino, aralcoxiimino o aminoimino;
 R^8 es metilo, aralcoxicarbonilo, y arilsulfinilo;
 50 R^9 es hidrógeno, formilo, alquilcarbonilo C_{1-10} , alcocixarbonilo C_{1-1} ,
 y arilalcocixarbonilo;
 m y n son independientemente números enteros de cero o uno; y dicho complejo metálico es toma del grupo que consiste en cobre, cinc, cobalto, níquel, y cadmio.

- 55 **[0078]** Estos compuestos se describen en el documento EP 568 699. Los azálidos como clase de componentes se conocen bien en la técnica y se describen derivados adicionales, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N.º 5.869.629; 5.629.296; 5.434.140; 5.332.807; U.S. 5.250.518; 5.215.890; y 5.210.235.

- [0079]** Se prefiere particularmente la azitromicina. La estructura de la azitromicina es

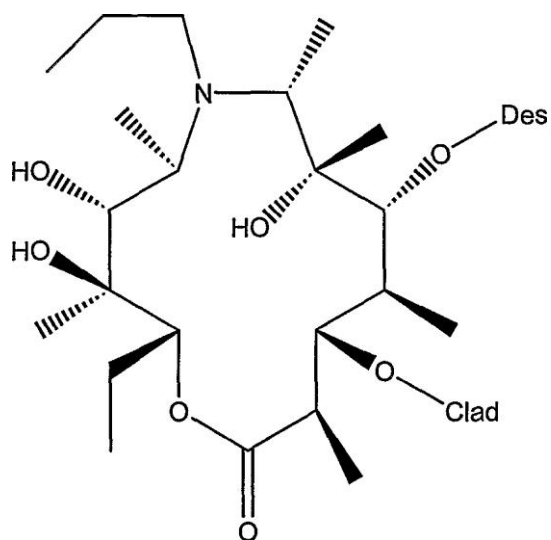


[0080]

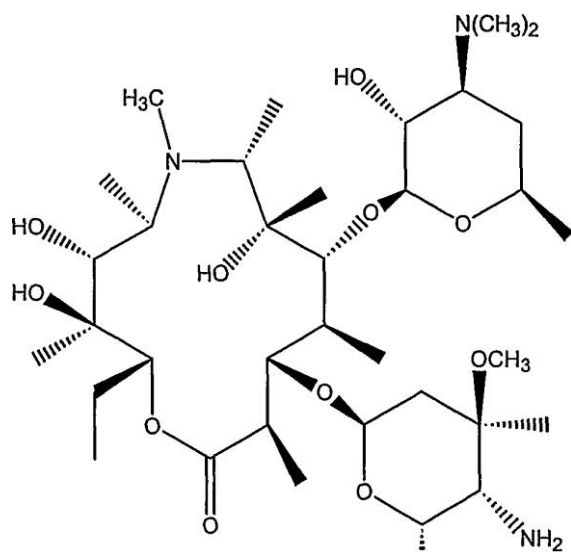
estructuras:

Los compuestos denominados en el presente documento fórmula I y fórmula II tienen las siguientes

5

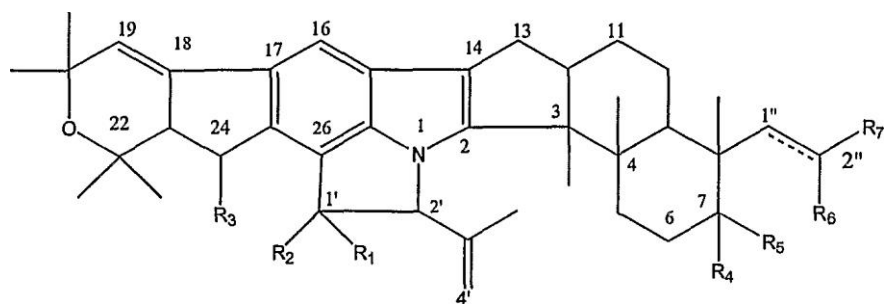


en las que Des es desosomina y Clad es cladinosa (fórmula I) y



(fórmula II). El compuesto de fórmula II también se conoce como 8a-azalida. Estos compuestos se describen en el documento EP 508 699, incorporado en el presente documento por referencia. También se contemplan las correspondientes sales de adición básicas y de adición de ácidos y los derivados de éster de los macrólidos, incluidos los compuestos de azálidos. Estas sales se forman a partir de los ácidos o bases orgánicas o inorgánicas correspondientes. Estos derivados incluyen las sales habituales de clorhidrato y fosfato, así como los ésteres de acetato, propionato y butirato. Estos derivados pueden tener nombres diferentes. Por ejemplo, la sal de fosfato de oleandomicina es matromicina y el derivado de triacetilo es troleandomicina. La rokitamicina es leucomicina V 4-B-butanoato, 3B-propionato.

[0081] Esta invención incluye todos los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la publicación anterior descrita anteriormente. Se prefieren especialmente las formulaciones de aplicación puntual que comprenden derivados de ácido nordulispórico de la fórmula:



I

en la que

R₁ es

- (1) hidrógeno,
 - (2) alquilo opcionalmente sustituido,
 - (3) alquenilo opcionalmente sustituido,
 - (4) alquinilo opcionalmente sustituido,
 - (5) cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 - (6) cicloalquenilo opcionalmente sustituido,
- donde los sustituyentes en el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de

- (i) alquilo,
- (ii) alquilo, donde X es O o S(O)_m.
- (iii) cicloalquilo,

- (iv) hidroxí,
- (v) halógeno,
- (vi) ciano,
- (vii) carboxi,
- 5 (viii) NY^1Y^2 , donde Y^1 e Y^2 son independientemente H o alquilo,
- (ix) alcanoilamino, y
- (x) aroilamino, en los que dicho aroilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^f
- 10 (7) arilo o arilalquilo, en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^f ,
- (8) perfluoroalquilo
- (9) un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos seleccionados
- 15 independientemente de hidroxí, oxo, alquilo y halógeno, y que pueden estar saturados o parcialmente insaturados,

R_2 , R_3 , y R_4 son independientemente OR^a , OCO_2R^b , $OC(O)NR^cR^d$; o

R_1 y R_2 representan $=O$, $=NOR^a$ o $=N-NR^cR^d$;

R_5 y R_6 son H; o

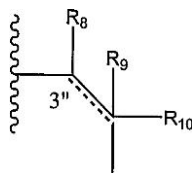
- 20 R_5 y R_6 juntos representan $-O-$;

R_7 es

(1) CHO, o

(2) el fragmento

25



R_8 es

- 30 (1) H,
- (2) OR^a , o
- (3) NR^cR^d

R_9 es

35

- (1) H, o
- (2) OR^a ;

R_{10} es

40

- (1) CN,
- (2) $C(O)OR^b$,
- (3) $C(O)N(OR^b)R^c$,
- (4) $C(O)NR^cR^d$,

45

- (5) $NHC(O)OR^b$,
- (6) $NHC(O)NRCR^d$,
- (7) CH_2OR^a ,
- (8) $CH_2OCO_2R^b$,
- (9) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

50

- (10) $C(O)NR^cNR^cR^d$, o
- (11) $C(O)NR^cSO_2R^b$;

----- representa un enlace sencillo o doble enlace;

55 R^a es

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo opcionalmente sustituido,
- (3) alquenilo opcionalmente sustituido,
- 60 (4) alquinilo opcionalmente sustituido,

- (5) alcanoílo opcionalmente sustituido,
- (6) alquenoílo opcionalmente sustituido,
- (7) alquinoílo opcionalmente sustituido,
- (8) aroílo opcionalmente sustituido,
- 5 (9) arilo opcionalmente sustituido,
- (10) cicloalcanoílo opcionalmente sustituido,
- (11) cicloalquenoílo opcionalmente sustituido,
- (12) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido
- (13) cicloalquilo opcionalmente sustituido
- 10 (14) cicloalquenilo opcionalmente sustituido
- donde los sustituyentes en el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanoílo, alquenoílo, alquinoílo, aroílo, arilo, cicloalcanoílo, cicloalquenoílo, alquilsulfonilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son de 1 a 10 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, arilalcoxi, NR^gR^h , CO_2R^b , CONR^cR^d y halógeno,
- (15) perfluoroalquilo,
- 15 (16) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo, perfluoroalquilo, nitro, halógeno y ciano,
- (17) un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno opcionalmente sustituidos por 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, perfluoroalquilo, amino, $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, ciano, CO_2R^b y halógeno, y que pueden estar saturados o parcialmente
- 20 insaturados;

R^b es

- (1) H,
- 25 (2) arilo opcionalmente sustituido,
- (3) alquilo opcionalmente sustituido,
- (4) alquenilo opcionalmente sustituido,
- (5) alquinilo opcionalmente sustituido,
- (6) cicloalquilo opcionalmente sustituido,
- 30 (7) cicloalquenilo opcionalmente sustituido, o
- (8) heterociclo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; donde los sustituyentes en el arilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o alquinilo son de 1 a 10 grupos seleccionados independientemente de
- 35 (i) hidroxilo,
- (ii) alquilo,
- (iii) oxo,
- (iv) $\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$,
- (v) arilalcoxi,
- 40 (vi) hidroxialquilo,
- (vii) alcoxi,
- (viii) hidroxialcoxi,
- (ix) aminoalcoxi,
- (x) ciano,
- 45 (xi) mercapto,
- (xii) alquil-S(O)_m ,
- (xiii) cicloalquilo opcionalmente sustituido
- con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de R^e ,
- (xiv) cicloalquenilo,
- 50 (xv) halógeno,
- (xvi) alcanoiloxi,
- (xvii) $\text{C(O)NR}^g\text{R}^h$,
- (xviii) CO_2R^f ,
- (xix) formilo,
- 55 (xx) $-\text{NR}^g\text{R}^h$,
- (xxi) heterociclo de 5 a 9 miembros, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e ,
- (xxii) arilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes arilo son 1,2-metilendioxi o 1 a 5 grupos
- 60 seleccionados independientemente de R^e ,
- (xxiii) arilalcoxi opcionalmente sustituido,
- en el que los sustituyentes arilo son 1,2-metilendioxi o 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e , y
- (xxiv) perfluoroalquilo;

- 65 R^c y R^d se seleccionan independientemente de R^b ; o

R^c y R^d junto con el N al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S(O)_m, y N, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^g, hidroxí, tioxi y oxo;

5 R^e es

- (1) halógeno,
- (2) alquilo,
- (3) perfluoroalquilo,
- 10 (4) -S(O)_mRⁱ,
- (5) ciano,
- (6) nitro,
- (7) R₁₀(CH₂)^v-,
- (8) RⁱCO₂(CH₂)^v-,
- 15 (9) RⁱOCO(CH₂)^v-,
- (10) arilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son de 1 a 3 de halógeno, alquilo, alcoxi, o hidroxí,
- (11) SO₂NR^gR^h, o
- (12) amino;

20 R^f es

- (1) alquilo,
- (2) X-alquilo C₁-C₄, donde X es O o S(O)_m,
- (3) alquénilo,
- 25 (4) alquinilo,
- (5) perfluoroalquilo,
- (6) NY¹Y², donde Y¹ e Y² son independientemente H o alquilo,
- (7) hidroxí,
- (8) halógeno, y
- 30 (9) alcanoilamino,

R^g y R^h son independientemente

- (1) hidrógeno,
- 35 (2) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxí, amino, o CO₂Rⁱ
- (3) arilo opcionalmente sustituido con halógeno, 1,2-metilendioxi, alcoxi, alquilo o perfluoroalquilo,
- (4) arilalquilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con perfluoroalquilo o 1,2-metilendioxi;
- (5) alcóxicarbonilo,
- (6) alcanoilo,
- 40 (7) alcanoilalquilo,
- (8) aril alcóxicarbonilo,
- (9) aminocarbonilo,
- (10) monoalquilaminocarbonilo
- (11) dialquilaminocarbonilo; o
- 45 (12) dialquilaminocarbonilo; o

R^g y R^h junto con el N al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S(O)_m, y N, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^e y oxo;

50 Rⁱ es

- (1) hidrógeno,
- (2) perfluoroalquilo,
- (3) alquilo,
- 55 (4) arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo, donde los sustituyentes arilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, e hidroxí;
- m es de 0 a 2; y
- v es de 0 a 3; o
- una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60

[0082] En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que

R₁ es

- 65 (1) hidrógeno,

- (2) alquilo opcionalmente sustituido,
 (3) alquenilo opcionalmente sustituido,
 (4) alquinilo opcionalmente sustituido,
 (5) cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 5 (6) cicloalquenilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes en el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de
- (i) alquilo,
 (ii) X-alquilo C₁-C₆, donde X es O o S(O)_m,
 10 (iii) cicloalquilo,
 (iv) hidroxilo,
 (v) halógeno,
 (vi) ciano,
 (vii) carboxi, y
 15 (viii) NY¹Y², donde Y¹ e Y² son independientemente H o alquilo,
- (7) arilo o arilalquilo, en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^f,
 (8) perfluoroalquilo,
 20 (9) un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, oxo, alquilo y halógeno, y que pueden estar saturados o parcialmente insaturados,
- R₈ es
 25 (1) H,
 (2) OH, o
 (3) NH₂;
- 30 R₉ es
 (1) H o
 (2) OH;
- R₁₀ es
 35 (1) C(O)OR^b,
 (2) C(O)N(OR^b)R^c,
 (3) C(O)NR^cR^d,
 (4) NHC(O)OR^b,
 40 (5) NHC(O)NR^cR^d,
 (6) CH₂OR^a,
 (7) CH₂OCO₂R^b,
 (8) CH₂OC(O)NR^cR^d,
 (9) C(O)NR^cNR^cR^d, o
 45 (10) C(O)NR^cSO₂R^b;
- R^a es
 (1) hidrógeno,
 50 (2) opcionalmente alquilo,
 (3) alquenilo opcionalmente sustituido,
 (4) alquinilo opcionalmente sustituido,
 (5) alcanóilo opcionalmente sustituido,
 (6) alquenoílo opcionalmente sustituido,
 55 (7) alquinoílo opcionalmente sustituido,
 (8) aroílo opcionalmente sustituido,
 (9) arilo opcionalmente sustituido,
 (10) cicloalcanoílo opcionalmente sustituido,
 (11) cicloalquenoílo opcionalmente sustituido,
 60 (12) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido
 (13) cicloalquilo opcionalmente sustituido
 (14) cicloalquenilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes en el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanóilo, alquenoílo, alquinoílo, aroílo, arilo, cicloalcanoílo, cicloalquenoílo, alquilsulfonilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son de 1 a 10 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, arilalcoxi, NR^gR^h, CO₂R^b, CONR^cR^d y
 65 halógeno,

(15) perfluoroalquilo,

(16) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo, perfluoroalquilo, halógeno y ciano,

- 5 (17) un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno opcionalmente sustituidos por 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, perfluoroalquilo, amino, $C(O)NR^cR^d$, ciano, CO_2R^b y halógeno, y que pueden estar saturados o parcialmente insaturados;

R^b es

10

(1) H,

(2) arilo opcionalmente sustituido,

(3) alquilo opcionalmente sustituido,

(4) alqueno opcionalmente sustituido,

15

(5) alquino opcionalmente sustituido,

(6) cicloalquilo opcionalmente sustituido,

(7) cicloalqueno opcionalmente sustituido, o

(8) heterociclo opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; donde los sustituyentes en el arilo, alquilo, alqueno,

20

cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, o alquino son de 1 a 10 grupos seleccionados independientemente de

(i) hidroxilo,

(ii) alquilo C_1-C_3 ,

(iii) oxo,

25

(iv) $SO_2NR^gR^h$,

(v) aril alcoxi,

(vi) hidroxilo alquilo,

(vii) alcoxi,

(viii) hidroxialcoxi,

30

(ix) aminoalcoxi,

(x) ciano,

(xi) perfluoroalquilo,

(xii) alquil- $S(O)_m$,

(xiii) cicloalquilo opcionalmente sustituido

35

con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de R^e ,

(xiv) cicloalqueno,

(xv) halógeno,

(xvi) alcanoiloxi,

(xvii) $C(O)NR^gR^h$,

40

(xviii) CO_2R^f ,

(xix) arilalcoxi opcionalmente sustituido,

en el que los sustituyentes arilo son 1,2-metilendioxi o 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e ,

(xx) $-NR^gR^h$,

(xxi) heterociclo de 5 a 6 miembros, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a

45

5 grupos seleccionados independientemente de R^e , y

(xxii) arilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes arilo son 1,2-metilendioxi o 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e ;

50

R^e es

(1) halógeno,

(2) alquilo,

(3) perfluoroalquilo,

55

(4) $-S(O)_mR^f$,

(5) ciano,

(6) amino,

(7) $R^fO(CH_2)_v-$,

(8) $R^fCO_2(CH_2)_v-$,

60

(9) $R^fOCO(CH_2)_v-$,

(10) arilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son de 1 a 3 de halógeno, alquilo, alcoxi, o hidroxilo, o

(11) $SO_2NR^gR^h$;

R^f es

65

- (1) metilo,
- (2) X-alquilo C1-C2, donde X es O o S(O)_m,
- (3) halógeno,
- (4) acetilamino,
- 5 (5) trifluorometilo,
- (6) NY¹Y², donde Y¹ e Y² son independientemente H o metilo, y
- (7) hidroxí;

R^g y R^h son independientemente

10

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxí, amino, o CO₂Rⁱ
- (3) arilo opcionalmente sustituido con halógeno, 1,2-metilendioxi, alcoxi, alquilo o perfluoroalquilo,
- (4) arilalquilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con perfluoroalquilo o 1,2-metilendioxi;

15

- (5) alcóxicarbonilo,
- (6) alcanóilo,
- (7) alcanóil alquilo,
- (9) arilalcóxicarbonilo,
- (10) aminocarbonilo,

20

- (11) monoalquilaminocarbonilo
- (12) dialquilaminocarbonilo; o

R^g y R^h junto con el N al que están unidos forman un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S(O)_m, y N, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e y oxo;

25

Rⁱ es

- (1) hidrógeno,
- 30 (2) perfluoroalquilo,
- (3) alquilo,
- (4) arilalquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes arilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, e hidroxí; todas las demás variables son como se definen en la Fórmula I.

35

[0083] En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que

Rⁱ es

40

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo opcionalmente sustituido,
- (3) alquénilo opcionalmente sustituido,
- (4) alquínilo opcionalmente sustituido,
- donde los sustituyentes en el alquilo, alquénilo, y alquínilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente

45

- (i) metilo,
- (ii) X-metilo, donde X es O o S(O)_m y
- (iii) halógeno,

50

- (5) arilo o arilalquilo, en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^f.
- (6) trifluorometilo

55 R₈ es

- (1) H,
- (2) OH, o
- (3) NH₂

60

R₉ es

- (1) H, o
- (2) OH;

65

R₁₀ es

- (1) C(O)OR^b,
- (2) C(O)N(OR^b)R^c,
- 5 (3) C(O)NR^cR^d,
- (4) NHC(O)OR^b,
- (5) NHC(O)NR^cR^d,
- (6) CH₂OR^a,
- (7) CH₂OCO₂R^b,
- 10 (8) CH₂OC(O)NR^cR^d,
- (9) C(O)NR^cNR^cR^d, o
- (10) C(O)NR^cSO₂R^b;

R^a es

- 15 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo opcionalmente sustituido,
- (3) alquenilo opcionalmente sustituido,
- (4) alquinilo opcionalmente sustituido,
- 20 (5) alcanoílo opcionalmente sustituido,
- (6) aroílo opcionalmente sustituido,
- (7) cicloalcanoílo opcionalmente sustituido,
- (8) cicloalquenoílo opcionalmente sustituido,
- (9) alquilsulfonilo opcionalmente sustituido
- 25 donde los sustituyentes en el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanoílo, aroílo, cicloalcanoílo, cicloalquenoílo, y alquilsulfonilo, son de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, aril alcoxi, NR^gR^h, CO₂R^b, CONR^cR^d y halógeno,
- (10) trifluorometilo,
- (11) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de metilo,
- 30 trifluorometilo y halógeno,
- (12) un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno opcionalmente sustituidos por 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, C(O)NR^cR^d, CO₂R^b y halógeno, y que pueden estar saturados o parcialmente insaturados;

35 R_b es

- (1) H,
- (2) arilo opcionalmente sustituido,
- (3) alquilo opcionalmente sustituido,
- 40 (4) alquenilo opcionalmente sustituido,
- (5) alquinilo opcionalmente sustituido,
- (6) cicloalquilo opcionalmente sustituido,
- (7) cicloalquenoílo opcionalmente sustituido, o
- (8) heterociclo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados
- 45 independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; donde los sustituyentes en el arilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenoílo, heterociclo, o alquinilo son de 1 a 10 grupos seleccionados independientemente de
- (i) hidroxilo,
- (ii) alquilo,
- 50 (iii) oxo,
- (iv) SO₂NR^gR^h,
- (v) arilalcoxi,
- (vi) hidroxialquilo,
- (vii) alcoxi,
- 55 (viii) hidroxilcoxi,
- (ix) amino alcoxi,
- (x) ciano,
- (xi) alquil-S(O)_m,
- (xii) cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de R^e,
- 60 (xiii) cicloalquenoílo,
- (xiv) halógeno,
- (xv) alcanoiilo,
- (xvi) C(O)NR^gR^h,
- (xvii) CO₂Rⁱ,
- 65 (xviii) -NR^gR^h,

(xix) heterociclo de 5 a 6 miembros, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e ,

(xx) arilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes arilo son 1,2-metilendioxi o de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e ,

(xxi) aril alcoxi opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes arilo son 1,2-metilendioxi o de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de R^e , y

(xxii) perfluoroalquilo;

10 R^e es

(1) halógeno,

(2) alquilo,

(3) perfluoroalquilo,

15 (4) $-S(O)_m R^i$,

(5) ciano,

(6) $R^i O(CH_2)_v-$,

(7) $R^i CO_2(CH_2)_v-$,

(8) $R_{10} CO(CH_2)_v-$,

20 (9) arilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son de 1 a 3 de halógeno, alquilo, alcoxi, o hidroxilo,

(10) $SO_2 NR^g R^h$, o

(11) amino;

R^f es

25

(1) metilo,

(2) X-alquilo C_1-C_2 , donde X es O o $S(O)_m$,

(3) trifluorometilo,

(4) $NY^1 Y^2$, donde Y^1 e Y^2 son independientemente H o metilo,

30 (5) hidroxilo,

(6) halógeno, y

(7) acetilamino,

R^g y R^h son independientemente

35

(1) hidrógeno,

(2) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, o $CO_2 R^i$

(3) arilo opcionalmente sustituido con halógeno, 1,2-metilendioxi, alcoxi, alquilo o perfluoroalquilo,

(4) arilalquilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con perfluoroalquilo o 1,2-metilendioxi;

40 (5) alcóxycarbonilo,

(6) alcanóilo,

(7) alcanóilalquilo,

(9) arilalcóxycarbonilo,

(10) aminocarbonilo,

45 (11) monoalquilaminocarbonilo

(12) dialquilaminocarbonilo; o

R^g y R^h junto con el N al que están unidos forman un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, $S(O)_m$, y N, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados

50 independientemente de R^e y oxo;

R^i es

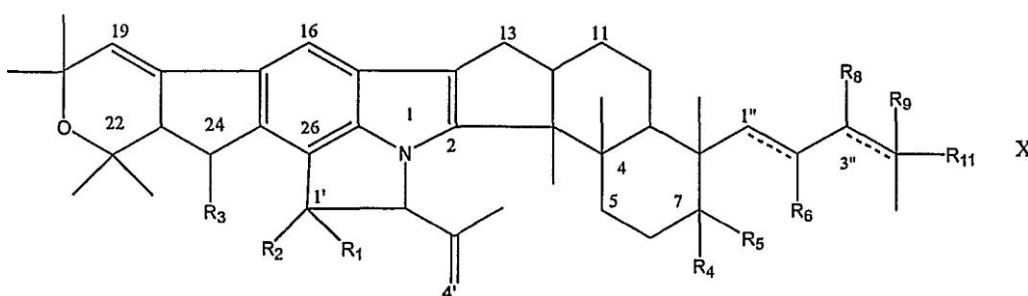
(1) hidrógeno,

55 (2) perfluoroalquilo,

(3) alquilo,

(4) arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo, donde los sustituyentes arilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, e hidroxilo; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula I. En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula

60

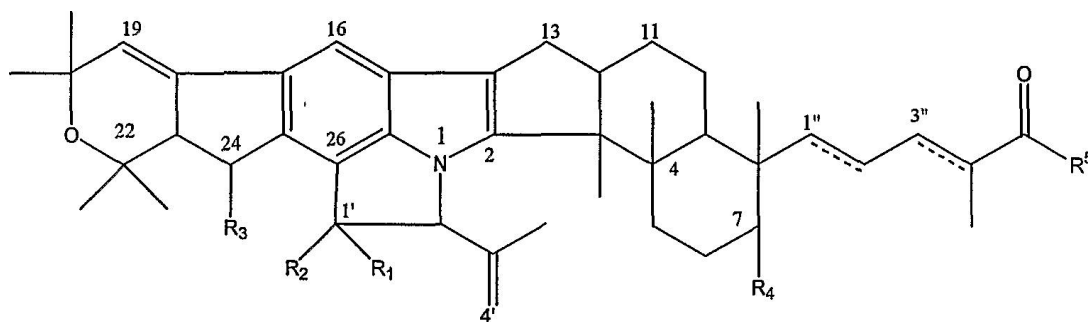


donde R_1 - R_6 , R_8 y R_9 son como se definen en la Fórmula I; y

R_{11} es

- 5 (1) COCl ,
(2) CON_3 , o
(3) NCO .

[0084] Las más especialmente preferidas son las composiciones de aplicación puntual, en las que la
10 composición comprende derivados de ácido nodulisporico que son nodulisporamidas, que son compuestos de la fórmula



15 R_1 es

- (1) hidrógeno,
(2) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido,
(3) alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido,
20 (4) alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido,
(5) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido,
(6) cicloalqueno $\text{C}_5\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido
donde los sustituyentes en el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno son de 1 a 3 grupos
seleccionados independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo
25 $\text{C}_3\text{-C}_8$, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxi, amino, monoalquilamino $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcanoil $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ amino
y benzoil amino, en los que dicho benzoilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados
independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_4$, perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,
amino, hidroxilo, halógeno, monoalquilamino $\text{C}_1\text{-C}_5$, dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_5$ y alcanoil $\text{C}_1\text{-C}_5$ amino,
(7) fenilalquilo $\text{C}_0\text{-C}_5$, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados
30 independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_4$, perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,
amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, monoalquilamino $\text{C}_1\text{-C}_5$, dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_5$ y alcanoil $\text{C}_1\text{-C}_5$ amino,
(8) perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$,
(9) un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado de morfolino, piridilo y piperazino, opcionalmente sustituido por 1 a 3
grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ y halógeno,

35 R^2 , R^3 , y R^4 son independientemente OR^a , OCO_2R^b , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$; o
 R^1 y R^2 juntos representan $=\text{O}$, $=\text{NOR}^a$ o $=\text{N-NR}^c\text{R}^d$;
 R^5 es NR^cR^d ,
 R^a es

40

- (1) hidrógeno,
(2) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido,
(3) alqueno $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido,
(4) alquino $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido,
45 (5) alcanoil $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido,

- (6) alquenoílo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido,
 (7) alquinoílo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido,
 (8) benzoílo opcionalmente sustituido,
 (9) fenilo opcionalmente sustituido,
 5 (10) cicloalcanoílo C₁-C₇ opcionalmente sustituido,
 (11) cicloalquenoílo C₄-C₇ opcionalmente sustituido,
 (12) alquilsulfonilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido
 (13) cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido
 (14) cicloalquenilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido
 10 donde los sustituyentes en el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanoílo, alquenoílo, alquinoílo, benzoílo, fenilo, cicloalcanoílo, cicloalquenoílo, alquilsulfonilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, aril alcoxi C₁-C₃, NR^gR^h, CO₂R^b, CONR^cR^d y halógeno,
 (15) perfluoroalquilo C₁-C₅,
 15 (16) fenilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₅, perfluoroalquilo C₁-C₅, nitro, halógeno o ciano,
 (17) un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado de piperidino, morfolino, piridilo y piperazino opcionalmente sustituido por 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₅, alquenilo C₁-C₅, perfluoroalquilo C₁-C₅, amino, C(O)R^cR^d, ciano, CO₂R^b o halógeno;

20 R^b es

- (1) H,
 (2) fenilo opcionalmente sustituido,
 25 (3) alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido,
 (4) alquenilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, o
 (5) alquinilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido,

donde los sustituyentes en el fenilo, alquilo, alquenilo o alquinilo son de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, alcanoiloxi C₁-C₅, C(O)NR^cR^d, CO₂R^b, formilo, -NR^gR^h, fenilo opcionalmente sustituido, y fenil alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, en los que los sustituyentes de fenilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^e;

R^c y R^d son independientemente R^b; o

- 35 R^c y R^d junto con el N al que están unidos forman un piperidino, morfolino o piperazino opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^g y oxo;
 R^e es

- (1) halógeno,
 40 (2) alquilo C₁-C₇,
 (3) perfluoroalquilo C₁-C₃,
 (4) -S(O)_mRⁱ,
 (5) ciano,
 (6) nitro,
 45 (7) RⁱO(CH₂)_v-,
 (8) RⁱCO₂(CH₂)_v-,
 (9) RⁱOCO(CH₂)_v-,
 (10) fenilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son de 1 a 3 halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o hidroxilo;

50 v es de 0 a 3;

R^g y R^h son independientemente

- 55 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C₁-C₆,
 (3) arilo,
 (4) aril alquilo C₁-C₆,
 (5) alcóxicarbonilo C₁-C₅,
 60 (6) alquilcarbonilo C₁-C₅, o
 (7) alcanoil C₁-C₅-alquilo C₁-C₅; o

R^g y R^h junto con el N al que están unidos forman un piperidino, morfolino o piperazino opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R^g y oxo;

65

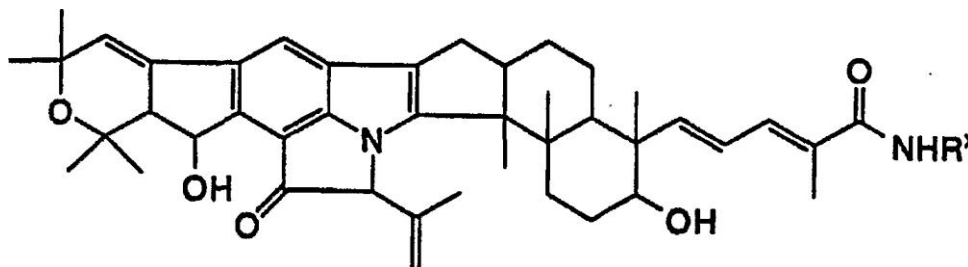
R^i y R^j son independientemente

- (1) hidrógeno,
 (2) perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
 5 (3) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son arilo o fenilo sustituido;
 (4) fenilo o fenilo sustituido, donde los sustituyentes son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o hidroxilo;

m es de 0 a 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

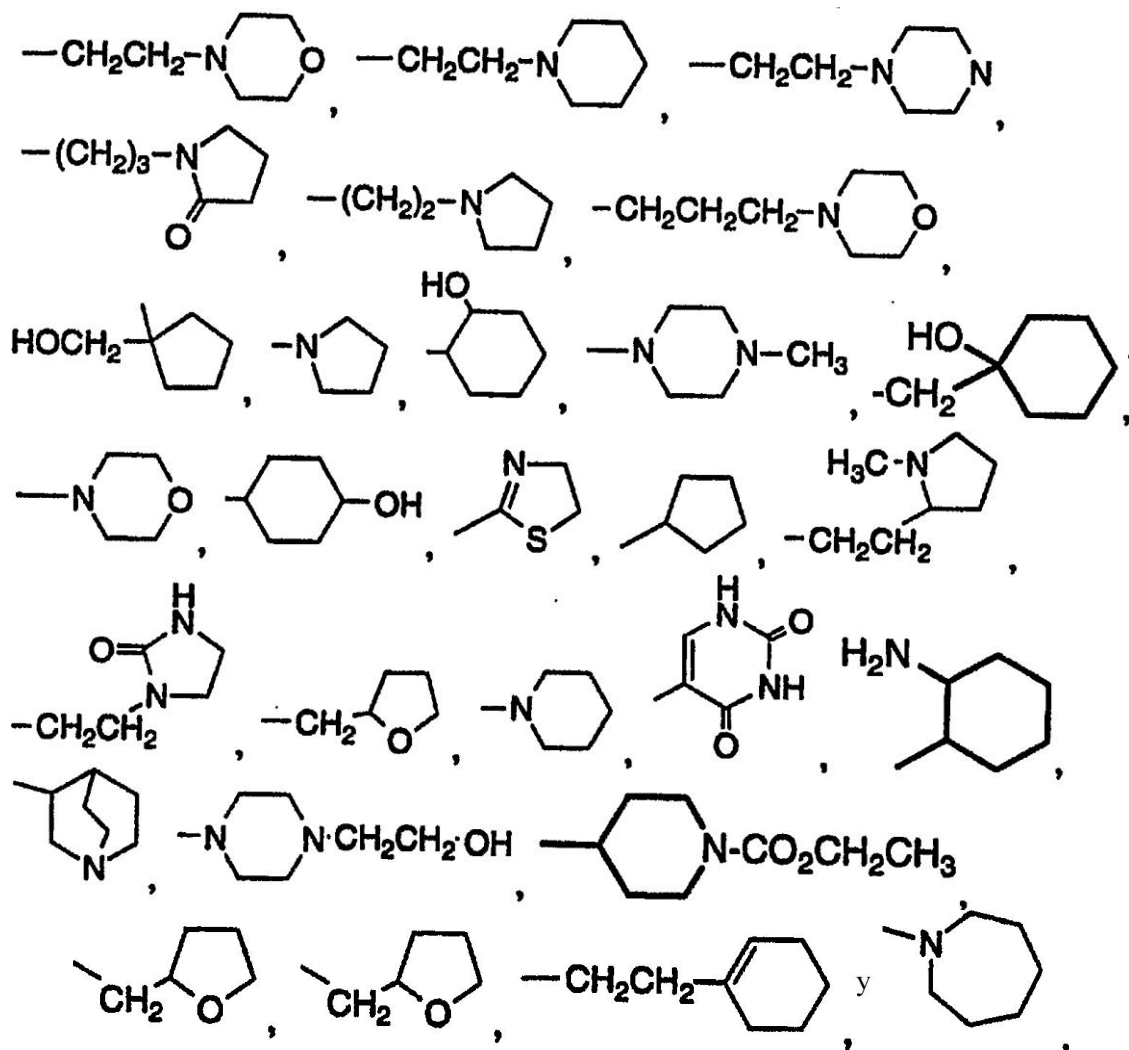
10

[0085] Mucho más especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula



- 15 en la que R^x se selecciona del grupo que consiste en:

H, CH_3 , CH_2CH_3 , $C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2OH , $CH(CO_2CH_3)CH_2OH$, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$, $(CH_2)_3OH$, $(CH_2)_4OH$, $(CH_2)SOH$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $NHC(CH_3)_3$, CH_2CN , $(CH_2)_6OH$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, CH_2CONH , $CH(CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH(CH_2OH)(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_2OCH_3)CH_3$, $(CH_2)_2SH$,
 20 $(CH_2)_4NH_2$, $CH_2CH_2SO_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_3N(CH_3)_2$, OCH_2CH_3 , $CH_2CH(OH)CH_2OH$, OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $c-C_3H_5$, $c-C_6H_{11}$, $(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $CH_2CH\equiv CH_2$, $C(CH_2CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2O\equiv CH$, $CH_2CO_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, CH_2CF_3 , $NHCH_2CO_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CO_2CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)CH_3$, $CH(CO_2CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_3 , $CH(CH_2CH_2CH_3)CO_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2C\equiv CH$,
 25 $(CH_2)_4CH_3$, $CH(CH_2CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_5CH_3$, $CH_2CH_2CO_2H$, $CH(CH(CH_3)_2)CO_2CH_3$, OCH_2CO_2H , $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $(CH_2)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $(CH_2)_3CH_3$, $(CH_2)_2OCH_2CH_3$, 1-adamantilo, $(CH_2)_8CH_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3NHCH_3$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$,



[0086] Un derivado de nodulisporamida más especialmente preferido es uno en el que R^x es hidrógeno.

[0087] Otros antibióticos también se pueden usar como un agente bioactivo en la práctica de esta invención.

[0088] El agente bioactivo puede ser, por ejemplo, un péptido o proteína. El agente biológicamente activo también puede ser una sustancia, o un precursor metabólico de la misma, que sea capaz de promover el crecimiento y la supervivencia de células y tejidos, o aumentar la actividad de las células en funcionamiento, como por ejemplo, células sanguíneas, neuronas, músculos, médula ósea, células y tejidos óseos, y similares. Por ejemplo, el agente biológicamente activo puede ser una sustancia promotora del crecimiento nervioso, como por ejemplo, un gangliósido, fosfatidilserina, un factor de crecimiento nervioso, un factor neurotrófico derivado del cerebro, un factor de crecimiento de fibroblastos y similares. Para promover el crecimiento tisular, el agente biológicamente activo puede ser una sustancia promotora de tejido blando o duro o una combinación de los mismos. Los agentes promotores del crecimiento tisular adecuados incluyen, por ejemplo, fibronectina (FN), factor de crecimiento de células endoteliales (ECGF), extractos de unión de cemento (CAE), hormona de crecimiento humano (HGH), un factor de crecimiento celular del ligamento periodontal, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), hormonas de crecimiento animal, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de proteínas interleucina-1 (IL-1), factor de crecimiento transformante (TGF.β.2), factor de crecimiento de tipo insulina II (ILGF-II), trombina alfa humana (HAT), factor osteoinductivo (OIF), proteína morfogenética ósea (BMP) o proteína derivada de la misma, matriz ósea desmineralizada, y factores de liberación de los mismos. Además, el agente puede ser una sustancia promotora del crecimiento óseo, tal como hidroxapatita, fosfato tricálcico, un ácido di o polifosfónico, un antiestrógeno, una preparación de fluoruro de sodio, una sustancia con una relación de fosfato con respecto a calcio similar al hueso natural, y similares. Una sustancia promotora del crecimiento óseo puede estar en forma, por ejemplo, de astillas de hueso, cristales óseos o fracciones minerales de hueso y/o dientes, una hidroxapatita sintética u otra forma adecuada. El agente puede además ser capaz de tratar trastornos óseos metabólicos tales como el metabolismo anormal del calcio y el fosfato, por ejemplo, inhibiendo la resorción ósea, promoviendo la mineralización ósea o inhibiendo la calcificación. Véase, por ejemplo, la Patente de

Estados Unidos N.º 4.939.131 de Benedict y col., Patente de Estados Unidos N.º 4.942.157 de Gall y col., Patente de Estados Unidos N.º 4.894.373 de Young, Patente de Estados Unidos N.º 4.904.478 de Walsdorf y col., y la Patente de Estados Unidos N.º 4.911.931 de Baylink, Patente de Estados Unidos N.º 4.916.241 de Hayward y col., Patente de Estados Unidos N.º 4.921.697 de Peterlik y col., Patente de Estados Unidos N.º 4.902.296 de Bolander y col., Patente de Estados Unidos N.º 4.294.753 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.455.256 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.526.909 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.563.489 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.596.574 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.619.989 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.761.471 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.789.732 de Urist, Patente de Estados Unidos N.º 4.795.804 de Urist, y la Patente de Estados Unidos N.º 4.857.456 de Urist. Otros péptidos y proteínas biológicamente activos incluyen depsipéptidos que actúan en la unión neuromuscular mediante la estimulación de los receptores presinápticos pertenecientes a la familia de los receptores de la secretina que dan como resultado la parálisis y la muerte de los parásitos. Un depsipéptido preferido es emodepside. Estos depsipéptidos también se pueden combinar con un compuesto de pirazinoisoquinolina con una realización preferida que es emodepside y praziquantel.

15 **[0089]** Además, el agente bioactivo puede ser un agente antineoplásico, antitumoral o anticanceroso. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, erbitux, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbina, etopósidos, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginasa, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, y docetaxel, radiación γ , agentes alquilantes, incluida mostaza nitrogenada, tales como ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas tales como carmustina (BCNU), y lomustina (CCNU), alquilsulfonatos, tales como busulfán, y treosulfán, triazenos, tal como dacarbazina, compuestos que contienen platino, tales como cisplatino y carboplatino, alcaloides de la planta incluyendo alcaloides de la vinca, vincristina, vinblastina, vindesina, y vinorelbina, taxoides incluyendo paclitaxel, y docetaxel, inhibidores de ADN topoisomerasa, incluidas las epipodofilinas, tales como el etopósido, tenipósido, topotecán, 9-aminocamptotecina, campto irinotecán, y crisnatol, mitomicinas tales como mitomicina C, antimetabolitos, incluyendo anti-folatos tal como inhibidores de DHFR, metotrexato y trimetrexato, inhibidores de IMP deshidrogenasa, incluido ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina, EICAR, inhibidores de ribonucleótido reductasa, tales como hidroxiurea, deferoxamina, análogos de pirimidina, incluidos los análogos de uracilo 5-fluorouracilo, floxuridina, doxifluridina, y ratitrexed, análogos de citosina tales como la citarabina (ara C), arabinósido de citosina, y fludarabina, análogos de purina tales como mercaptopurina, tioguanina, terapias hormonales incluyendo antagonistas de receptores, los antiestrógenos tamoxifeno, raloxifeno y megestrol, agonistas de LHRH tales como goscrclina, y acetato de leuprolide, anti-andrógenos tales como flutamida, y bicalutamida, retinoides/deltoides, análogos de vitamina D3 incluyendo EB 1089, CB 1093, y KH 1060, terapias fotodinámicas que incluyen vertoporfina (BPD-MA), ftalocianina, fotosensibilizador Pc4, Demetoxi-hipocretina A, (2BA-2-DMHA), citocinas incluyendo interferón, α -interferón, γ -interferón, factor de necrosis tumoral, así como otros compuestos que tienen actividad antitumoral incluyendo inhibidores de isoprenilación tales como lovastatina, neurotoxinas dopaminérgicas tales como ión 1-metil-4-fenilpiridinio, inhibidores del ciclo celular tales como estaurosporina, alsterpaulona, butirolactona I, inhibidor de Cdk2, Cdk2/péptido inhibidor de ciclina I, Cdk2/péptido inhibidor de ciclina II, Compuesto 52 [2-(2-hidroxi-etilamino)-6-(3-cloroanilino)-9-isopropilpurina], indirubina-3'-monoxima, kenpaulona, olomoucina, Iso-olomoucina, N⁹-isopropil-olomoucina, purvalanol A, roscovitina, (S)-isómero roscovitine y WHI-P180 [4-(3'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, actinomicinas tales como actinomicina D y dactinomicina, bleomicinas tales como bleomicina A2, bleomicina B2, y peplomicina, antraciclinas tales como daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, epirubicina, pirarubicina, zorubicina, y mitoxantrona, inhibidores de MDR incluyendo verapamilo, e inhibidores de Ca²⁺ ATPasa tal como taspargina.

45 **[0090]** El agente biológicamente activo puede incluirse en las composiciones en forma de, por ejemplo, una molécula no cargada, un complejo molecular, una sal, un éter, un éster, una amida, u otra forma para proporcionar la actividad eficaz biológica o fisiológica. El término «agente farmacéutico» o «agente terapéutico» también incluye las sales de ácidos o bases farmacéutica o veterinariamente aceptables, cuando sea aplicable, de estos compuestos. El término «ácido» contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como ácidos hidrohálidos, 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 farmacéutica o veterinariamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. 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 dichos 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 ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéutica o veterinariamente aceptables 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 fenilstérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glucoheptónico y ácido lactobiónico.

65

[0091] El término «base» contempla todas las bases orgánicas o inorgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como 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.

5

[0092] Los derivados de éster y amida de estos compuestos, cuando son aplicables, también se contemplan. Los compuestos específicos que pertenecen a estas clases de agentes terapéuticos se conocen bien por los expertos en esta técnica.

10 **[0093]** En una realización de la invención, el disolvente volátil por vía subcutánea se selecciona de un grupo que incluye, pero sin limitación, alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres, ésteres, amidas y mezclas de los mismos. Los disolventes volátiles por vía subcutánea ventajosos incluyen etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, propilenglicol, PEG 200, PEG 300, PEG 400, dietilenglicol etil éter, isopropiliden glicerol, dimetil isosorbida, carbonato de propileno, glicerol, acetona, N-metil-pirrolidona, N-pirrolidona, metil etil cetona (MEK), dimetilsulfóxido (DMSO), 1-dodecilazacicloheptano, dipropilenglicol metil éter, acetato de metilo, acetato de etilo, lactato de etilo, dimetilformamida, N,N-dietil-m-toluamida, dimetilacetamida, etilacetamida, tetrahydrofurano, caprolactama, decilmethylsulfóxido, triacetina y mezclas de los mismos. Un disolvente volátil por vía subcutánea aún más ventajoso es el grupo seleccionado del grupo que consiste en glicerol, N-metilpirrolidona (NMP), triacetina, dimetilacetamida, etilacetamida, acetato de etilo y mezclas de los mismos.

20

[0094] En una realización de la invención, el polímero biológicamente aceptable puede ser cualquier polímero biológicamente aceptable, tal como un polímero biológicamente aceptable reconocido en los documentos citados en el presente documento. Por ejemplo, el polímero biológicamente aceptable puede tener una o más de las siguientes características: ser bioerosionable por acción celular, biodegradable por acción de componentes de fluidos corporales no vivos, ablandarse cuando se expone al calor, pero volver al estado original cuando se enfría, y son capaces de disolverse o dispersarse sustancialmente en un vehículo o disolvente miscible en agua para formar una solución o dispersión. Tras el contacto con un fluido acuoso y el polímero son capaces de ayudar en la formación del líquido recubierto o encapsulado con película. Los tipos de polímeros adecuados para la presente composición incluyen generalmente cualquiera que tenga las características anteriores. Los ejemplos son polilactida, 30 poliglicolidas, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, oxalatos de polialquileño, succinatos de polialquileño, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), poli (metil vinil éter), poli (anhídrido maleico), quitina, quitosano y copolímeros, terpolímeros, o combinaciones o mezclas en los mismos. Las polilactidas, policaprolactonas, poliglicolidas y copolímeros de los mismos son polímeros 35 ventajosos, con copolímero de poli(lactida-co-glicolida) («PLGA») altamente ventajoso.

[0095] En una realización ventajosa de la invención, cuando el polímero bioactivo es PLGA, la relación de PL a GA es de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 99:1. En una realización ventajosa adicional de la invención, el polímero bioactivo es PLGA, la relación de PL con respecto a GA es de aproximadamente 70:30 a 40 aproximadamente 80:20. En una realización aún más ventajosa de la invención, el polímero bioactivo es PLGA, la relación de PL con respecto a GA es de aproximadamente 75:25.

[0096] Una forma ventajosa para las formulaciones inyectables anteriores es cuando el agente bioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10,0 % p/v. Aún más ventajosas son las 45 formulaciones inyectables en las que el agente bioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5,0 % p/v. Son especialmente las formulaciones inyectables en las que el agente bioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,0 % p/v. Una cantidad especialmente ventajosa para productos de ganado bovino es cuando el agente bioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 6 %, incluso más ventajosamente, aproximadamente el 50 5 %.

[0097] Como alternativa, la cantidad de agente bioactivo para las formulaciones inyectables anteriores también se puede medir por la cantidad de agente bioactivo por peso del mamífero que se está tratando. En esta realización de la invención, la cantidad de agente bioactivo puede variar de aproximadamente 0,01 a 55 aproximadamente 100 mg/kg, donde mg se refiere al peso del agente bioactivo y kg se refiere al peso del mamífero que se está tratando. En una realización ventajosa de la invención, la cantidad de agente bioactivo varía de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En una realización particularmente ventajosa de la invención, la cantidad de agente bioactivo varía de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

60 **[0098]** Dado que es ventajoso tener una formulación lista para inyectar como parte de la invención, la cantidad de agente bioactivo también puede medirse por la cantidad de agente bioactivo presente en una unidad de volumen de formulación inyectable. En esta realización de la invención, la cantidad de agente bioactivo puede variar de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En una realización ventajosa de la invención, la cantidad de agente bioactivo varía de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En una realización 65 particularmente ventajosa de la invención, la cantidad de agente bioactivo varía de aproximadamente 5 mg/ml a

aproximadamente 50 mg/ml.

[0099] Una realización ventajosa de la invención es una formulación inyectable de acción prolongada en la que

- 5 (a) el agente bioactivo es una avermectina, milbemicina o una mezcla de las mismas;
- (b) el disolvente volátil por vía subcutánea o mezcla de disolventes volátiles por vía subcutánea,
- (c) el polímero biológicamente aceptable es PLGA;
- (d) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente bioactivo aceptable; y
- 10 (e) opcionalmente, un antioxidante.

[0100] Una forma ventajosa de la realización anterior de la invención es cuando la avermectina o milbemicina se selecciona del grupo que consiste en eprinomectina, ivermectina y moxidectina.

15 **[0101]** La formulación inyectable de acción prolongada de la presente invención se puede preparar añadiendo

- (i) disolución del polímero biológicamente aceptable en un disolvente volátil por vía subcutánea para formar una solución;
- 20 (ii) adición de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente bioactivo a la solución para formar la formulación.

[0102] La presente formulación es igualmente aplicable a otros compuestos utilizados para inyección siempre que dichos compuestos sean solubles en la mezcla del disolvente volátil por vía subcutánea y el polímero biológicamente aceptable. Los compuestos adicionales que se pueden usar en esta formulación son otros agentes
25 antiparasitarios y antibióticos, complementos vitamínicos y minerales terapéuticos, y otros agentes que reciben ayuda en su efecto terapéutico al prolongar sus efectos durante un periodo prolongado de tiempo. De nuevo, dichos compuestos serían bien conocidos por el profesional.

[0103] Las formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención se usan para controlar plagas en
30 mamíferos, aves y peces. Los ejemplos particulares de mamíferos incluyen seres humanos, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, perros y gatos. Los ejemplos de las plagas que pueden controlarse mediante el principio activo se describen generalmente en la Solicitud de Patente Europea EP-A-0 295 117 y por Hatton y col en la Patente de Estados Unidos N.º 5-232.940, en la que se basan. Los ejemplos ilustrativos de parásitos específicos de diversos animales huésped que pueden ser controlados por la presente invención incluyen artrópodos tales como
35 ácaros (por ejemplo, mesostigmados, picazón, sarna, escabiosis, niguas), garrapatas (por ejemplo, de cuerpo blando y de cuerpo duro), piojos (por ejemplo, chupadores, mordedores), pulgas (por ejemplo, pulga de perro, pulga de gato, pulga de rata oriental, pulga humana), hemípteros (por ejemplo, chinches, chinches de triatómidos), moscas adultas chupadoras de sangre (por ejemplo, mosca del cuerno, mosca del caballo, mosca de establo, mosca negra, mosca del venado, mosca piojo, mosca tsetse, mosquitos), y gusanos mosca parásitos (por ejemplo, mosca bot, mosca metálica, gusano barrenador, gusano del ganado, gusano volador); helmintos tales como nematodos (por
40 ejemplo, estrongiloides, lombrices pulmonares, anquilostoma, tricocéfalos, gusanos nodulares, gusanos estomacales, gusanos redondos, oxiuros, gusanos del corazón), cestodos (por ejemplo, tenias) y trematodos (por ejemplo, distoma hepático, distoma de la sangre); protozoos tales como coccidios, tripanosomas, tricomonas, amebas y plasmodios; acantocéfalos, tales como los gusanos de cabeza espinosa (por ejemplo, lingulatulida); y
45 pentastómidos tales como gusanos lengua.

[0104] Ventajosamente, las formulaciones inyectables de la invención están dirigidas hacia el tratamiento de nematodos en bovinos, ovinos y cerdos. Aún más ventajosamente, los nematodos se seleccionan del grupo que consiste en *Cooperia oncophora/urnabada*; *Cooperia pectinata*; *Cooperia punctata*; *Ostertagia ostertagilyrata*;
50 *Ostertagia circumcincta*, *Trichuris suis*, *Oesophagostomum spp.*, *Haemonchus contortus*, *Haemonchus phacei*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus columbriformis* y mezclas de los mismos. Sorprendentemente, las formulaciones inyectables de la invención también muestran eficacia contra cepas de nematodos resistentes a macrólidos. Un aspecto particularmente ventajoso de esta invención es cuando el procedimiento de tratamiento de nematodos se dirige contra *Ostertagia* resistente a macrólidos.

55 **[0105]** La muy alta eficacia del procedimiento y de la composición de acuerdo con la invención muestra no solo una alta eficacia instantánea sino también una eficacia de muy larga duración después del tratamiento del animal. En una realización de la invención, la eficacia de las formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención contra plagas es de aproximadamente 1 día a aproximadamente 60 días. En una realización ventajosa de la invención, la eficacia de las formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención contra plagas es de
60 aproximadamente 1 día a aproximadamente 120 días. En el contexto de los mamíferos comerciales, tal como ganado vacuno, cerdos u ovejas, aproximadamente 120 días representa un largo tratamiento de temporada.

[0106] En una realización ventajosa adicional de la invención, la eficacia de las formulaciones inyectables de
65 acción prolongada de la invención contra plagas es de aproximadamente 1 día a aproximadamente 180 días. En aún

una realización ventajosa adicional de la invención, la eficacia de las formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención contra plagas es de aproximadamente 1 día a aproximadamente 365 días.

[0107] Debido a la exquisita sensibilidad de ciertos nematodos tal como el gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*), los niveles relativamente bajos de agente activo proporcionan altos niveles de eficacia que permiten la protección contra la enfermedad del gusano del corazón por periodos de tiempo de hasta un año después del tratamiento.

[0108] En otra realización de la invención, el procedimiento para tratar plagas con las formulaciones inyectables de acción prolongada comprende inyectar la formulación por vía subcutánea en el mamífero. En una realización ventajosa de la invención, la ubicación de la administración subcutánea está en la base de la oreja o en el cuello craneal hasta el hombro del mamífero.

[0109] Las formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención también son sorprendentes porque son adecuadas como formulaciones listas para usar. Un problema de otras formulaciones inyectables de acción prolongada es un requisito para la reconstitución/suspensión antes de la administración o el hecho de que solo están disponibles como formas de dosis sólidas. En estos casos, se necesita un tamaño de aguja mayor para administrar la formulación inyectable de acción prolongada. Los números de calibre de aguja son inversamente proporcionales al diámetro de la aguja, es decir, un calibre de aguja más grande representa una aguja con un diámetro más pequeño. Los tamaños de calibre de aguja para su uso en mamíferos son comúnmente del calibre 18-22 en mamíferos pequeños y aumentan gradualmente de tamaño a medida que aumenta el tamaño del mamífero (por ejemplo, calibre 16 para ganado). Sorprendentemente, la formulación inyectable de acción prolongada de la invención permite agujas con medidores de aguja más grandes. En una realización ventajosa de la invención, las formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención pueden alojar un calibre de aguja de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 en mamíferos adultos y de aproximadamente 24 a aproximadamente 30 en mamíferos recién nacidos.

[0110] La invención se describirá ahora más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos no limitativos. No debe interpretarse como una limitación de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Estudio de la concentración plasmática de eprinomectina en el ganado después de la inyección detrás de la oreja

[0111] Se evaluaron niveles plasmáticos de eprinomectina (B1a) en el ganado tratado con eprinomectina cuando se administran por vía subcutánea en la parte posterior de la oreja a 1,0 mg/kg de peso corporal como una solución de acción prolongada, y la eficacia preventiva contra la infección inducida de larvas de nematodos de la 3ª fase infecciosa (L3) 120 días después del tratamiento.

[0112] Se formaron cinco réplicas de cuatro bovinos cada una basada en la disminución del peso corporal del Día 1. En las réplicas, los bovinos se asignaron al azar al Grupo de tratamiento 1, 2, 3 o 4:

Grupo 1 - vehículo (control) a 1 ml/50 kg de peso corporal;

Grupo 2 - solución LAI de eprinomectina al 5 % p/v PLGA al 5 % a 1 ml/50 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) administrada caudal a la oreja;

Grupo 3 - solución LAI de eprinomectina al 10 % p/v PLGA al 5 % a 1 ml/100 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) administrada caudal a la oreja;

Grupo 4 - solución LAI de eprinomectina al 5 % p/v PLGA al 5 % (bajo peso molecular) a 1 ml/50 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) administrada en la parte delantera al hombro.

Los tratamientos se administraron una vez por inyección subcutánea el Día 0 en la parte posterior de la oreja derecha - Grupos 1, 2 y 3 - o en la parte delantera del hombro derecho - Grupo 4. La ubicación en la parte posterior de la oreja derecha era el tejido suelto justo distal al extremo inferior del cartílago auricular. El volumen de dosis adecuado para cada animal se administró mediante inyección subcutánea utilizando una jeringa estéril de 5 ml equipada con una aguja hipodérmica de 19G x 1 1/4 pulgadas para asegurar la administración subcutánea. Cuando fue necesario, los volúmenes se redondearon a los siguientes 0,1 ml por encima de los valores calculados según lo determinado en base al peso corporal individual del Día -1.

[0113] Se recogieron muestras de sangre de todos los animales y se recuperó el plasma los Días -14, 0 (antes del tratamiento), y después los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y semanalmente hasta el Día 140 y el Día 148. Las muestras de plasma se analizaron para determinar la concentración de eprinomectina B1a.

[0114] Se determinaron los niveles plasmáticos de eprinomectina (componente B1a) para cada animal de los Grupos 2, 3 y 4 en cada tiempo de muestreo. Las muestras del Grupo 1 se ensayaron con poca frecuencia solo para

demostrar la ausencia de eprinomectina B1a. Los niveles plasmáticos medios se calcularon por grupo de tratamiento para cada punto de tiempo.

[0115] Los recuentos de nematodos para cada especie se transformaron a $\ln(\text{recuento} + 1)$ para el cálculo de las medias geométricas para cada grupo de tratamiento. La eficacia se determinó para cada especie de nematodo calculando el porcentaje de eficacia como $100[(C-T)/C]$, donde C es el recuento medio geométrico entre los controles tratados con vehículo y T es el recuento promedio geométrico entre los animales tratados con LAI de eprinomectina. Los grupos de tratamiento se compararon con el grupo de Vehículo (control) mediante las pruebas de suma de rangos de Wilcoxon. Se utilizó un nivel de significación bilateral de 0,05.

[0116] Las concentraciones medias de eprinomectina B1a en plasma de los Grupos 2 y 3 fueron muy similares, con concentraciones máximas de 23,5 ng/ml o 22,0 ng/ml, respectivamente, observadas el Día 2 seguidas de un agotamiento continuo hasta el Día 126 (últimos ensayos). En el ganado del Grupo 4, las concentraciones medias de eprinomectina B1a alcanzaron su punto máximo en plasma a 14,1 ng/ml el Día 1; se observó un segundo pico a 11,9 ng/ml el Día 63 seguido de un agotamiento continuo hasta el Día 126 (últimos ensayos). La Figura 1 presenta una representación gráfica de estos resultados.

[0117] No se observó reacción en el lugar de la inyección en ningún animal de ningún Grupo. Todos los terneros aceptaron bien el tratamiento. No se observaron problemas de salud.

Ejemplo 2 - Comparación del efecto del sitio de inyección en la concentración de plasma

[0118] En la Tabla 1 y en la Figura 4 se muestran los perfiles de concentración plasmática media-tiempo y los parámetros farmacocinéticos medios observados para el ganado tratado en la base de la oreja y los tratados por inyección en el cuello o el hombro.

Tabla 1 - Comparación de datos de los Ejemplos 1 y 2

Sitio de Inyección	AUC _{0-119 d} día*ng/ml	AUC _{0-∞} día*ng/ml	C _{máx} ng/ml	T _{máx} día	Conc. mínima ng/ml	C _{última} ng/ml	T _{último} día	T _{1/2} día
Ejemplo 1 Oreja	700,0 ± 89,6	783,1 ± 102,9	24,8 ± 8,7	2,8	NA	1,99	119	27,1
Ejemplo 2	720,8 ± 160,2	789,4 ± 145,0	22,7 ± 6,3	3,0	NA	1,80	119	26,0
Ejemplo 3	767,2 ± 260,5	832,8 ± 233,3	30,6 ± 18,8	3,5	2,61	1,08	140	14,2
Ejemplo 4	623,4 ± 187,4	713,1 ± 153,0	25,2 ± 8,3	2,0	1,34	0,95	147	11,7
Ejemplo 2 Hombro	715,5 ± 87,1	816,7 ± 66,5	27,3 ± 9,3	3,0	2,23	0,66	167	19,3
Ejemplo 2 Hombro	694,0 ± 213,1	890,5 ± 157,8	46,8 ± 20,4	2,3	2,43	0,98	175	16,5
Valor de p	0,4912	0,6528						3,102 E-06

AUC_{0-119 d} = Área bajo la curva, calculada por el procedimiento trapezoidal lineal desde el día 0 hasta el día 119

AUC_{0-∞} = AUC_{0-119 d} + Área bajo la curva, calculada por el procedimiento trapezoidal lineal extrapolado al infinito

C_{MÁX} = Concentración pico

T_{máx} = Tiempo con respecto a concentración pico

Conc. mínima = concentración aproximada en la meseta entre el primer y segundo máximos de concentración

C_{última} = última concentración plasmática cuantificable

T_{último} = tiempo hasta la última concentración plasmática cuantificable

T_{1/2} = Semivida en plasma terminal

Valor de p = Probabilidad de que los parámetros del hombro y la oreja sean estadísticamente equivalentes. Determinado por la prueba t de varianza equivalente de dos muestras. $P \geq 0,05$ (95 % de confianza) se define como estadísticamente equivalente.

[0119] Después de la inyección de LAI de eprinomectina en la oreja del ganado, se observaron concentraciones medias máximas de entre 23 y 25 ng/ml de 1 a 7 días después de la inyección. Las concentraciones de eprinomectina después disminuyeron multi-exponencialmente. Las muestras se han recogido actualmente a 119 días después de la inyección. El área bajo las curvas de concentración plasmática frente al tiempo de 0 a 119 días dio un promedio de 700,0 y 720,8 ng.día/ml para los animales del Ejemplo 1, Grupo 2 y Grupo 3, respectivamente. Las concentraciones disminuyeron lentamente entre el día 28 y el día 81 con concentraciones durante este periodo de tiempo que variaron de 6,9 a 3,9 ng/ml. Las semividas durante este periodo de tiempo fueron de 60,1 y 53,0 días para el Ejemplo 1, Grupo 2 y 3, respectivamente. Una decadencia más rápida tuvo lugar desde el día 98 hasta el día 119 con semividas que variaron entre 14 a 35 días. Estas semividas más

cortas son algo más largas que las determinadas después de la administración de LAI de eprinomectina en el cuello/hombro del ganado. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las semividas para estas formulaciones pueden ser indicativas de la absorción de eprinomectina y que la semivida terminal puede no haberse alcanzado en el día 119 en el ganado inyectado en la oreja.

5

[0120] Después de la inyección de LAI de eprinomectina en el hombro del ganado, se observaron concentraciones plasmáticas máximas medias de 25 a 47 ng/ml de 1 a 5 días después de la inyección. Los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo difirieron significativamente de los que se aplicaron a la inyección en la oreja. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron hasta aproximadamente el día 63 cuando tuvo lugar un

10

aumento en la concentración plasmática, lo que llevó a un segundo máximo de entre 8 y 10 ng/ml los días 91 a 98 del estudio. Las concentraciones plasmáticas a continuación disminuyeron con semividas en plasma terminales promedio de 12 a 19 días. Las concentraciones plasmáticas estaban por debajo del límite de cuantificación al día 189 del estudio. Las concentraciones mínimas medias observadas entre el día 28 y el día 63 del estudio fueron entre 1,34 y 2,61 ng/ml.

15

[0121] Se compararon las AUC entre 0 y 119 días entre los animales inyectados en la oreja y los inyectados en el hombro utilizando una prueba t de dos muestras de varianza equivalente. No se encontraron diferencias estadísticas entre las AUC después de la inyección en la oreja y la inyección en el hombro, lo que indica que la ubicación de la administración no ha modificado el grado de absorción. Se obtuvieron resultados similares utilizando

20

AUC extrapoladas hasta el infinito con menos del 15 % de extrapolación para todos los animales. Sin embargo, el perfil de concentración en plasma frente al tiempo es bastante diferente entre las dos ubicaciones de inyección, como se puede ver en la Figura 4. Las concentraciones en plasma después de la inyección en la oreja son en promedio más altas que las de la inyección del hombro.

25 **Ejemplo 3 - Estudio de la concentración plasmática de emamectina en ganado utilizando formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención**

[0122] El estudio del Ejemplo 1 se replicó utilizando una formulación que contenía emamectina en lugar de eprinomectina. Los resultados de esta prueba se muestran en la Figura 5.

30

Ejemplo 4 - Estudio de la concentración plasmática de moxidectina en ganado utilizando formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención

[0123] Se evaluaron los niveles plasmáticos de moxidectina en ganado tratado con moxidectina en la administración por vía subcutánea en la parte delantera del hombro derecho a 1,0 mg/kg de peso corporal como una solución de acción prolongada y la eficacia preventiva contra la infección inducida de larvas de nematodos de la 3ª fase infecciosa (L3) 120 días después del tratamiento.

35

[0124] En este estudio se usaron diez bovinos Braunvieh (Brown Swiss), rumiantes, sanos macho. Tenían aproximadamente siete a ocho meses de edad y pesaban entre 176,5 y 229,5 kg el Día -1. El ganado estaba libre de gusanos, como se confirmó mediante un examen fecal 15 días antes del tratamiento y se alojó en condiciones diseñadas para evitar la infección por nematodos.

40

[0125] Se formaron cinco réplicas de dos bovinos, cada una basada en la disminución del peso corporal del Día -1. En las réplicas, los bovinos se asignaron al azar al Grupo de tratamiento 1 o 2: Grupo 1 - vehículo (control) a 1 ml/50 kg de peso corporal; Grupo 2 - Solución LAI de moxidectina al 5 % p/v a 1 ml/50 kg de peso corporal (1,0 mg/kg). Los tratamientos se administraron una vez por inyección subcutánea el Día 0 en la parte delantera del hombro derecho.

45

[0126] Se recogieron muestras de sangre de todos los animales y se recuperó el plasma los Días -6, 0 (antes del tratamiento), y después los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y semanalmente hasta el Día 140 y el Día 148. Las muestras de plasma se ensayaron para determinar la concentración de moxidectina.

50

[0127] El sitio de la inyección se observó extremadamente sin manipulación manual el Día 0 (antes del tratamiento) el Día 7 y, posteriormente, semanalmente hasta el Día 140 y el Día 148.

55

[0128] Los animales se pesaron el Día -1 para determinar la asignación y el cálculo de la dosis, y el Día 148.

[0129] Las infecciones por nematodos gastrointestinales (10.000 larvas infecciosas de la tercera fase por especie) se indujeron experimentalmente el día 120: *Cooperia oncophora*/sumabada, *C. punctata*, *Ostertagia ostertagilyrata*, y *Trichostrongylus axei*.

60

[0130] Se observaron reacciones en el lugar de la inyección, inflamaciones sin calor, en tres de los vehículos (control) y en los cinco animales tratados con LAI de moxidectina siete días después del tratamiento. Sin embargo, todas las reacciones se resolvieron en cuatro semanas y, a partir del Día 28, no se observó reacción en ningún

65

animal.

[0131] El tratamiento con LAI de moxidectina condujo a una eficacia muy alta (>99 %) contra *O. ostertagi* y una alta eficacia (94 %) contra *T. axei*, mientras que la eficacia contra las tres especies de *Cooperia* fue inferior al 90 %.

[0132] Las concentraciones plasmáticas medias de moxidectina alcanzaron su punto máximo (C_{máx}) a 18,7 ng/ml. El tiempo con respecto a la concentración plasmática máxima después del tratamiento fue de aproximadamente 24 horas (T_{máx}). Este primer pico fue seguido de un segundo y tercer pico a 11,8 y 6,22 ng/ml los Días 14 y 77, respectivamente. El área bajo la curva de concentración plasmática con respecto al último punto de tiempo observado (AUC^{0-último} (ng · día)/ml) fue de 735 (última recogida el Día 148).

[0133] Todos los terneros aceptaron bien el tratamiento. No se observaron problemas de salud. Los resultados de esta prueba se muestran en la Figura 6.

Ejemplo 5 - Estudio de la concentración plasmática de eprinomectina en cerdos utilizando formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención

[0134] Se utilizaron diez cerdos cruzados en un estudio para determinar el perfil plasmático para eprinomectina en soluciones inyectables de acción prolongada. Los diez cerdos se clasificaron de mayor a menor recuento de huevos de *Strongylid* en las heces recogidas el Día -4. Los tres animales con el recuento de huevos más alto formaron la Réplica 1, los tres siguientes más altos formaron la Réplica 2, y los tres siguientes formaron la Réplica 3. Los cerdos se asignaron al azar al grupo de tratamiento en la réplica. El Día -57, todos los cerdos se inoculaban por vía oral con 3.000 huevos de *Trichuris suis* infecciosos y el Día 0 se inoculaban por vía oral con 15.000 L₃ infecciosas de *Oesophagostum* spp.

[0135] El Día 0:

- (1) Los cerdos en el Grupo de Tratamiento 1 no fueron tratados y sirvieron como controles;
- (2) A los cerdos del Grupo de tratamiento 2 se les administró una solución al 5 % p/v de eprinomectina en un 5 % p/v de polímero de baja IV PLGA 6535 contenido en un disolvente de triacetina/glicerol formal en una relación 1:1. La dosis se administró a 1,5 mg/kg de peso corporal;
- (3) A los cerdos del Grupo de tratamiento 3 se les administró una solución al 5 % p/v de eprinomectina en un 5 % p/v de polímero ZEIN 6000 contenido en un disolvente de triacetina/glicerol formal en una relación 2:8.

[0136] La dosis se administró a 1,5 mg/kg de peso corporal. Los tratamientos se administraron por vía subcutánea en el cuello. Las muestras de sangre se obtuvieron de cerdos del Grupo de tratamiento 2 y 3 los Días 3, 7, 14, 28, 42, 56 y 63 y del Grupo de tratamiento 2 solo los días 70, 77 y 84. La concentración de fármaco de eprinomectina en el plasma se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Los cerdos en los Grupos de tratamiento 1 y 3 se sometieron a autopsia el Día 63 y los cerdos en el Grupo 2 se sometieron a autopsia el Día 84. Los sitios de inyección se examinaron en la autopsia y los intestinos delgado y grueso de cada cerdo se examinaron para detectar nematodos. Los valores plasmáticos se enumeran en las Tablas 2. El recuento de huevos fecales se enumera en la Tabla 3. Los datos de recuento de gusanos se enumeran en la Tabla 4.

Grupo de tratamiento 1 = Control no medicado

Grupo de tratamiento 2 = Dosificación de 50 mg/ml a 1,5 mg/kg

Grupo de tratamiento 3 = Dosificación de 50 mg/ml a 1,5 mg/kg

Tabla 2 - Datos de concentración plasmática

N.º de días después de la inoculación oral con 15.000 L ₃ infecciosas de <i>Oesophagostum</i> spp. y tratamiento con formulación inyectable de acción prolongada que contiene eprinomectina (concentración en ng/ml)										
ID del animal del Grupo de tratamiento 2	3	7	14	28	42	56	63	70	77	84
156	15,1	11,0	5,6	4,9	6,8	3,4	1,8	0,9	<0,5	<0,5
160	18,3	13,8	8,0	3,2	3,3	2,9	1,8	1,2	<0,5	<0,5
154	17,3	10,1	3,7	2,0	3,6	3,3	2,3	1,3	<0,5	<0,5
163	16,3	9,8	6,0	2,6	3,8	2,9	2,7	1,8	<0,75	<0,75
Promedio	16,8	11,2	5,8	3,2	4,4	3,1	2,2	1,3		
ID del animal del Grupo de tratamiento 3	3	7	14	28	42	56	63	70	77	84

161	19,3	14,3	7,6	3,6	1,9	<0,5	<0,5	NS	NS	NS
155	17,2	9,3	6,2	2,3	1,7	<0,5	<0,5	NS	NS	NS
153	17,6	13,6	5,6	1,6	0,8	<0,75	<0,5	NS	NS	NS
Promedio	18,0	12,4	6,5	2,5	1,5					

NS = no muestreado; LOD = 0,5 ng/ml; LOQ = 0,75 ng/ml

Tabla 3 - Recuento de endoparásitos

ID del animal	Grupo de tratamiento	<i>Ascaris suum</i>	<i>Oesophagostomum</i> spp.	<i>Trichuris</i> spp.
157	1	18	4310	0
162	1	0	2780	0
158	1	19	2830	0
156	2	0	0	0
160	2	0	0	0
154	2	0	0	0
163	2	0	0	0
161	3	0	10	0
155	3	0	10	0
153	3	0	20	0

Ejemplo 6 - Estudio de la concentración plasmática de eprinomectina en ovejas utilizando formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención

[0137] Se realizó un estudio para determinar la eficacia endoparasitaria curativa de una formulación inyectable de acción prolongada de eprinomectina administrada por vía subcutánea a 1 mg/kg contra cepas macrocíclicas resistentes a lactona (resistentes a ML) de *Haemonchus contortus* y *Ostertagia circumcincta*. Se utilizaron doce ovejas Merinas hembras, sanas, de edades comprendidas entre 18 y 24 meses, con un peso de entre 35,5 y 45 kg el Día -1. Las ovejas se empaparon con fenbendazol combinado con levamisol por vía oral al menos el doble de la tasa de dosis recomendada el Día -50, y estaban libres de gusanos antes del comienzo del estudio basándose en los recuentos de huevos de nematodos fecales de muestras fecales tomadas el Día -31. Las infecciones por nematodos se indujeron el Día -28 con aproximadamente 3.000 *Haemonchus contortus* (resistentes a ML), 8.000 *Ostertagia circumcincta* (moderadamente resistentes a ML), y 6.000 *Trichostrongylus colubriformis* (susceptibles ML) por cabeza. Los animales del estudio se clasificaron por la disminución del peso corporal del Día -1 y se asignaron consecutivamente a seis réplicas de dos animales cada una. En las réplicas, un animal se asignó al azar a cada grupo de tratamiento. Las réplicas se asignaron al azar a los corrales. Los grupos de tratamiento fueron los siguientes: Grupo de tratamiento 1 - control no tratado o Grupo de tratamiento 2 - eprinomectina administrada por vía subcutánea a una dosis de 1 mg/kg, una vez el Día 0. Las ovejas se retuvieron en corrales al aire libre por réplica en condiciones que excluyeron la infección no intencionada por nematodos. Las ovejas se pesaron los días -50, -29, -1 y 29. Los sitios de inyección se observaron el Día 0 antes del tratamiento y a continuación diariamente para las reacciones del Día 1 a 7. Las heces se recogieron el Día 29 para el recuento de huevos de nematodos individuales y cultivos de larvas por grupo de tratamiento. Los animales se sometieron a eutanasia y se les realizó una autopsia mediante réplica el Día 29 para el recuento total de gusanos.

[0138] Las ovejas tratadas con eprinomectina de acción prolongada a 1 mg/kg por vía subcutánea tuvieron significativamente ($p < 0,01$) menos *O. circumcincta* y *T. colubriformis* que el control con reducciones del 100,0 %.

[0139] Estos resultados indican que la inyección de eprinomectina de acción prolongada tuvo un alto nivel de eficacia curativa contra una cepa susceptible a ML de *T. colubriformis*, y una cepa moderadamente resistente a ML de *O. circumcincta*. Sin embargo, la mala toma de *H. contortus* resistente a ML en los controles no tratados dificulta la evaluación definitiva de la actividad variable de la inyección de acción prolongada de eprinomectina observada en ovejas tratadas contra esta cepa. El tratamiento fue bien aceptado. Véase la Figura 7 para ver una representación gráfica de la concentración plasmática.

Tabla 4 Resumen de datos del recuento de parásitos

Parásito	Control no tratado	Eprinomectina a 1 mg/kg subcutánea		
		GM ¹	Eff ²	Prob ³
<i>Ostertagia circumcincta</i> (ML-R)	413,2	0,0	100,0	<0,01
<i>Trichostrongylus colubriformis</i> (ML-S)	3351,7	0,0	100,0	<0,01

¹ Media geométrica (GM), basada en la transformación en ln (recuento +1): 6 animales por tratamiento
² Porcentaje de eficacia (Eff)
³ Valores de probabilidad (Prob) de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon comparando el tratamiento activo con el control
⁴ No significativo (ns) a $\alpha = 0,05$
Eficacias del 90 % o más con diferencias significativas en **negrita**

Ejemplo 7 - Estudio de la concentración plasmática de eprinomectina en perros después de la inyección de formulaciones inyectables de acción prolongada

[0140] Se realizó un estudio para evaluar los niveles plasmáticos de eprinomectina después del tratamiento de perros con la formulación de acción prolongada de eprinomectina de la invención a una dosis de 200 o 500 mcg/kg. Las formulaciones fueron del 0,5-1,0 % p/v de eprinomectina, 30 % v/v de NMP, 5 % p/v de PLGA (relación 90:10 de polilactida:glicolida), 0,02 % p/v de BHT, y c.s. al 100 % v/v de triacetina. Como puede verse en la Figura 8, las concentraciones plasmáticas eficaces se detectan en los perros durante al menos 180 días.

10 Ejemplo 8 - Formulaciones de PLGA que contienen ivermectina para pruebas con perros

[0141] Las formulaciones inyectables de acción prolongada de la invención también pueden aplicarse en perros. Ventajosamente, ciertas realizaciones de estas formulaciones incluyen:

- 15 (1) 85 % de PL: 15 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 5 % de NMP: 95 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 (2) 85 % de PL: 15 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 5 % de etilacetamida: 95 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 (3) 90 % de PL: 10 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 5 % de NMP: 95 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 (4) 90 % de PL: 10 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 5 % de etilacetamida: 95 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 20 (5) 85 % de PL: 15 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 5 % de NMP: 95 % de triacetina, 1,0 % p/p de ivermectina;
 (6) 85 % de PL: 15 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 5 % de etilacetamida: 95 % de triacetina, 1,0 % p/p de ivermectina;
 (7) 85 % de PL: 15 % de GA (10 % p/p de PLGA) en el 5 % de etilacetamida: 95 % de triacetina, 1,0 % p/p de ivermectina;
 25 (8) 85 % de PL: 15 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 30 % de NMP: 70 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 (9) 85 % de PL: 15 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 30 % de etilacetamida: 70 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 (10) 90 % de PL: 10 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 30 % de NMP: 70 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 30 (11) 90 % de PL: 10 % de GA (5 % p/p de PLGA) en el 30 % de dimetilacetamida: 70 % de triacetina, 0,6 % p/p de ivermectina;
 Otras realizaciones ventajosas que usan dimetilacetamida incluyen:

Ivermectina (p/v)	Polímero (PL:GA)	DMAC:TA	Volumen de dosis (ml/20 kg)	Nivel de dosis (mcg/kg)
0,6	90:10	30:70	1	300
0,6	90:10	50:50	1	300
1	90:10	30:70	1	500
1	90:10	50:50	1	500
0,6	95:5	30:70	1	300
0,6	95:5	50:50	1	300
1	95:5	30:70	1	500
1	95:5	50:50	1	500

- 35 **[0142]** Aún más ventajosamente, se pueden preparar soluciones de 250 ml basadas en las realizaciones descritas anteriormente:

Formulación N.º 1 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	0,60 p/v	1,64 g
PLGA (85:15)	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	5,00 v/v	12,50 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

40

Formulación N.º 2 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	0,60 p/v	1,64 g
PLGA (85:15)	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Acetato de etilo	5,00 v/v	12,50 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

Formulación N.º 3 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	0,60 p/v	1,64 g
PLGA (90:10)	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	5,00 v/v	12,50 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

Formulación N.º 4 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	0,60 p/v	1,65 g
PLGA (90:10)	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Acetato de etilo	5,00 v/v	12,50 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

5

Formulación N.º 5 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	1,00 p/v	2,75 g
PLGA (85:15)	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	5,00 v/v	12,50 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

Formulación N.º 6 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	1,00 p/v	2,75 g
PLGA (85:15)	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Acetato de etilo	5,00 v/v	12,50 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

Formulación N.º 7 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	1,00 p/v	2,75 g
PLGA (85:15)	10,00 p/v	25,00 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Acetato de etilo	5,00 v/v	12,50 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

10

Formulación N.º 8 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	0,60 p/v	1,65 g
PLGA (85:15)	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	30,00 v/v	75,00 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

Formulación N.º 9 para perro

Ingrediente	%	Cantidad para 250 ml de solución
Ivermectina	0,60 p/v	1,65 g
PLGA 85:15	5,00 p/v	12,50 g
BHT	0,02 p/v	0,05 g
Acetato de etilo	30,00 v/v	75,00 ml
Triacetina	c.s al 100 % v/v	c.s. a 250 ml

[0143] Véase la Figura 9 para la representación gráfica de los datos.

Ejemplo 9 - Formulaciones LAI con disolventes alternativos

5 [0144]

	Ingrediente	%
Formulación 1	Eprinomectina	5,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v
Formulación 2	Eprinomectina	5,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Solketal	30,00 % p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v
Formulación 3	Eprinomectina	5,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Carbonato de propileno	30,00 % p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v
Formulación 4	Eprinomectina	5,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Lactato de etilo	30,00 % p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v

Ejemplo 10 - Formulaciones LAI en combinación con otros activos (clorsulón)

[0145]

	Ingrediente	%
Formulación 1	Eprinomectina	5,00 p/v
	Clorsulón	10,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Solketal	30,00 p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v
Formulación 2	Eprinomectina	5,00 p/v
	Clorsulón	10,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Carbonato de propileno	30,00 % p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v
Formulación 3	Ivermectina	1,00 p/v
	Chlorsulon	10,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Solketal	30,00 % p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v
Formulación 4	Ivermectina	1,00 p/v
	Clorsulón	10,00 p/v
	PLGA (75:25)	5,00 p/v
	BHT	0,02 p/v
	Carbonato de propileno	30,00 % p/v
	Triacetina	c.s al 100 % v/v

[0146] Las formulaciones inyectables de acción prolongada (LAI) de la invención en los ejemplos anteriores incluían PLGA y un disolvente y se pudieron administrar sus respectivos agentes activos (eprinomectina, ivermectina, moxidectina y emamectina) durante largos periodos de tiempo. Las formulaciones de la invención
5 pueden llevar múltiples activos y se demostró que son útiles en múltiples especies en los ejemplos proporcionados anteriormente (ganado vacuno, ovejas, cerdos y perros). Además, los ejemplos muestran adicionalmente que las formulaciones de LAI de la invención pueden administrarse en el hombro, en el cuello o caudal a la oreja con una duración similar (véanse los Ejemplos 1-4) y, sorprendentemente, esa eficacia de las formulaciones de la invención es eficaz contra las cepas endoparasitarias que son resistentes a las formulaciones convencionales (por ejemplo,
10 lactonas macrocíclicas (véase el Ejemplo 5).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida inyectable de acción prolongada para combatir ectoparásitos y/o endoparásitos en un mamífero que comprende:
 - 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente bioactivo que comprende una combinación de un primer agente bioactivo seleccionado de emamectina, eprinomectina, ivermectina y moxidectina y mezclas de las mismas, y un segundo agente bioactivo que es clorsulón;
 - 10 (b) un disolvente volátil por vía subcutánea seleccionado de glicerol formal, N-metilpirrolidona (NMP), triacetina, dimetilacetamida, etilacetamida, acetato de etilo, solcetal, carbonato de propileno, lactato de etilo y mezclas de los mismos;
 - (c) un polímero biológicamente aceptable que es copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA);
 - (d) opcionalmente, al menos un aditivo antiectoparasitariamente o antiendoparasitariamente aceptable, excipiente o mezclas de los mismos; y
 - 15 (e) opcionalmente, un antioxidante.
2. Una formulación líquida inyectable de acción prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer agente bioactivo se selecciona de eprinomectina, ivermectina y moxidectina.
- 20 3. Una formulación líquida inyectable de acción prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer agente bioactivo es eprinomectina.
4. Una formulación líquida inyectable de acción prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente volátil por vía subcutánea se selecciona del grupo que consiste en N-metilpirrolidona (NMP), triacetina,
 - 25 dimetilacetamida, etilacetamida, acetato de etilo y mezclas de los mismos.
5. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación tiene un efecto terapéutico durante un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en de al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente un año, de al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses y de al
 - 30 menos aproximadamente tres meses a aproximadamente cinco meses.
6. Un proceso para elaborar la formulación inyectable líquida de acción prolongada de la reivindicación 1, que comprende:
 - 35 (i) disolución del polímero biológicamente aceptable en un disolvente volátil por vía subcutánea para formar una solución;
 - (ii) adición de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente bioactivo a la solución para formar la formulación.
7. El proceso de la reivindicación 6, en el que la formulación líquida inyectable de acción prolongada está
 - 40 libre de partículas que tapan la aguja utilizada para la inyección, en la que el calibre de la aguja se selecciona del grupo que consiste en de aproximadamente 16 a aproximadamente 30, de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 y de aproximadamente 24 a aproximadamente 30.
8. Una formulación inyectable líquida de acción prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 para su
 - 45 uso en la lucha contra ectoparásitos y/o endoparásitos en un mamífero, en la que dicha formulación es para administración parenteral.
9. Una formulación inyectable líquida de acción prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el endoparásito es un helminto seleccionado del grupo que consiste en *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*,
 - 50 *Capillaria*, *Cooperia*, *Dirofilaria*, *Dictyocaulus*, *Echinococcus*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus* y mezclas de los mismos.
10. Una formulación inyectable líquida de acción prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el ectoparásito se selecciona del grupo que consiste en *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*,
 - 55 *Ixodes*, *Boophilus*, *Ambylomma*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Hematopinus*, *Solenoptes* y mezclas de los mismos.
11. Una formulación inyectable líquida de acción prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el sitio de inyección en el mamífero es subcutáneo y se selecciona del grupo que consiste en la oreja;
 - 60 base de la oreja entre el hombro y el cuello; y el hombro.
12. Una formulación inyectable líquida de acción prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la lucha contra ectoparásitos y/o endoparásitos tiene un efecto terapéutico durante un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en de al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente un año,
 - 65 de al menos aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses y de al menos aproximadamente tres

meses a aproximadamente cinco meses.

13. Una formulación inyectable líquida de acción prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el endoparásito es un helminto seleccionado del grupo que consiste en *Ostertagia*, *Haemonchus*, y
5 mezclas de los mismos, en la que dicho helminto es resistente a los antibióticos macrólidos cuando no se administra de acuerdo con la reivindicación 8.

Figura 1 - Niveles en plasma de eprinomectina después de la inyección detrás de la oreja del ganado

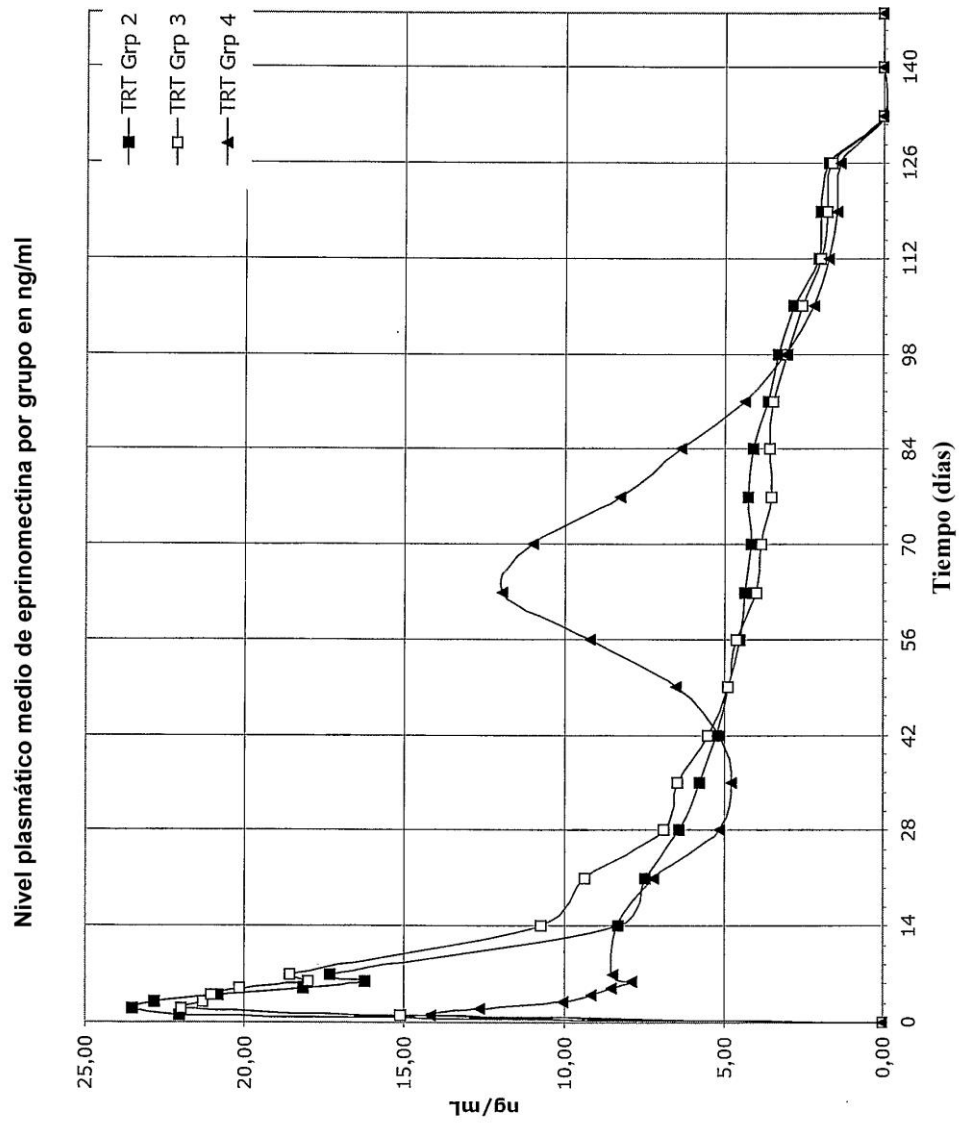
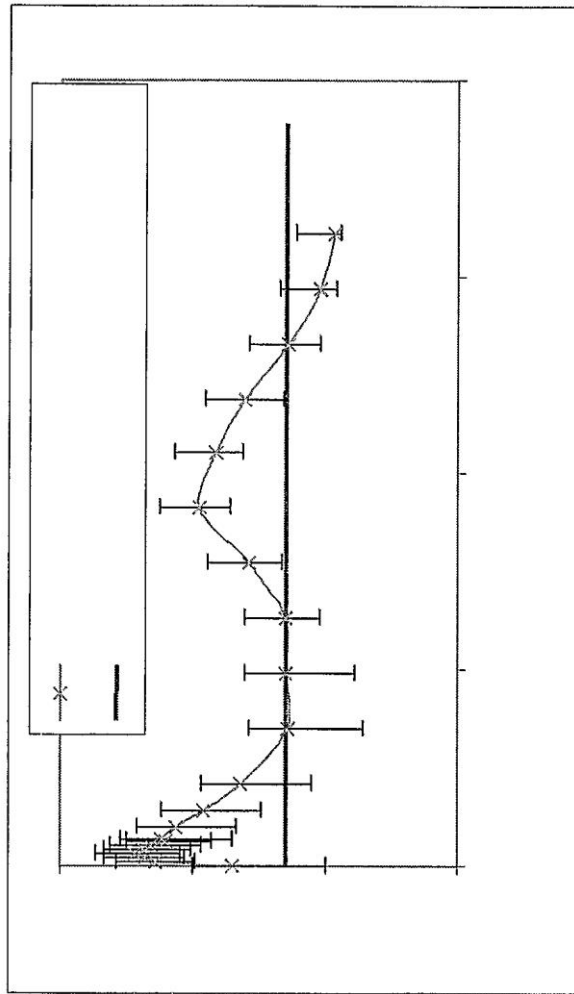
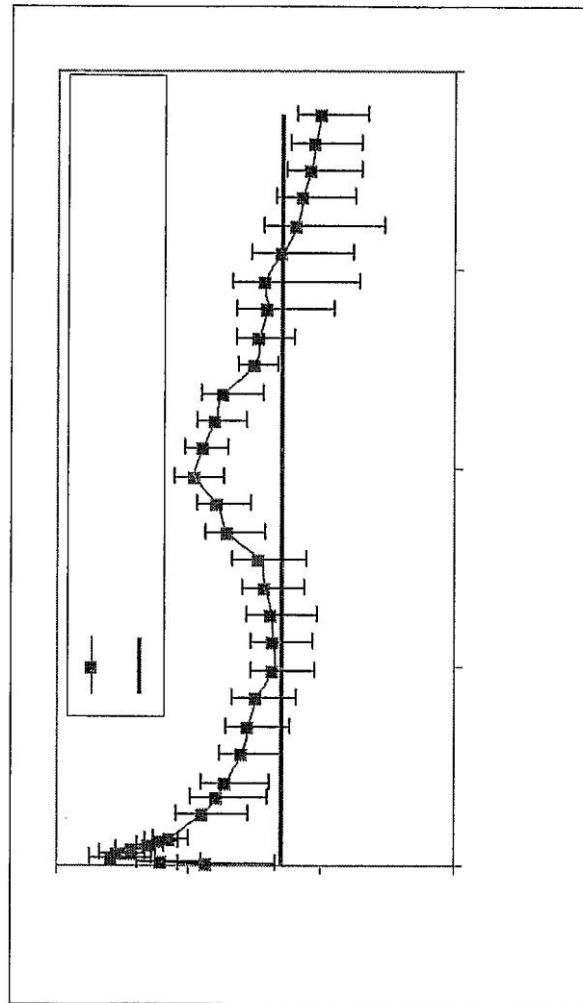


Figura 2 - Concentraciones plasmáticas medias de eprinomectina después de la administración de 1 mg/kg de una formulación inyectable de acción prolongada de eprinomectina a la derecha del cuello por la parte delantera del hombro del ganado



Las barras de error son $\pm$ desviación estándar

Figura 3 - Concentraciones plasmáticas medias de eprinomectina después de la administración de 1 mg/kg de una formulación inyectable de acción prolongada de eprinomectina en el hombro izquierdo del ganado



Las barras de error son $\pm$ desviación estándar

Figura 4 - Concentración plasmática media de eprinomectina después de la administración de 1 mg/kg de una formulación inyectable de acción prolongada de eprinomectina en la oreja o el hombro del ganado

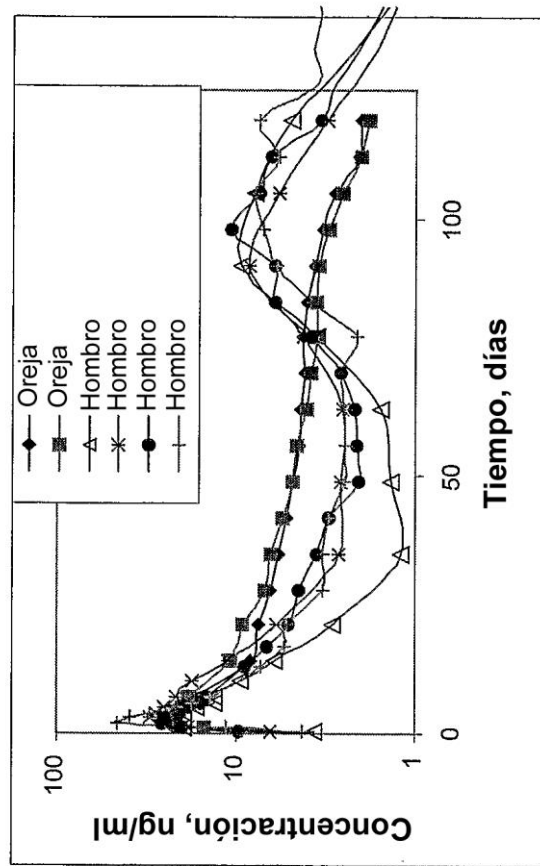


Figura 5 - Delección en plasma de diferentes formulaciones LAI de emamectina

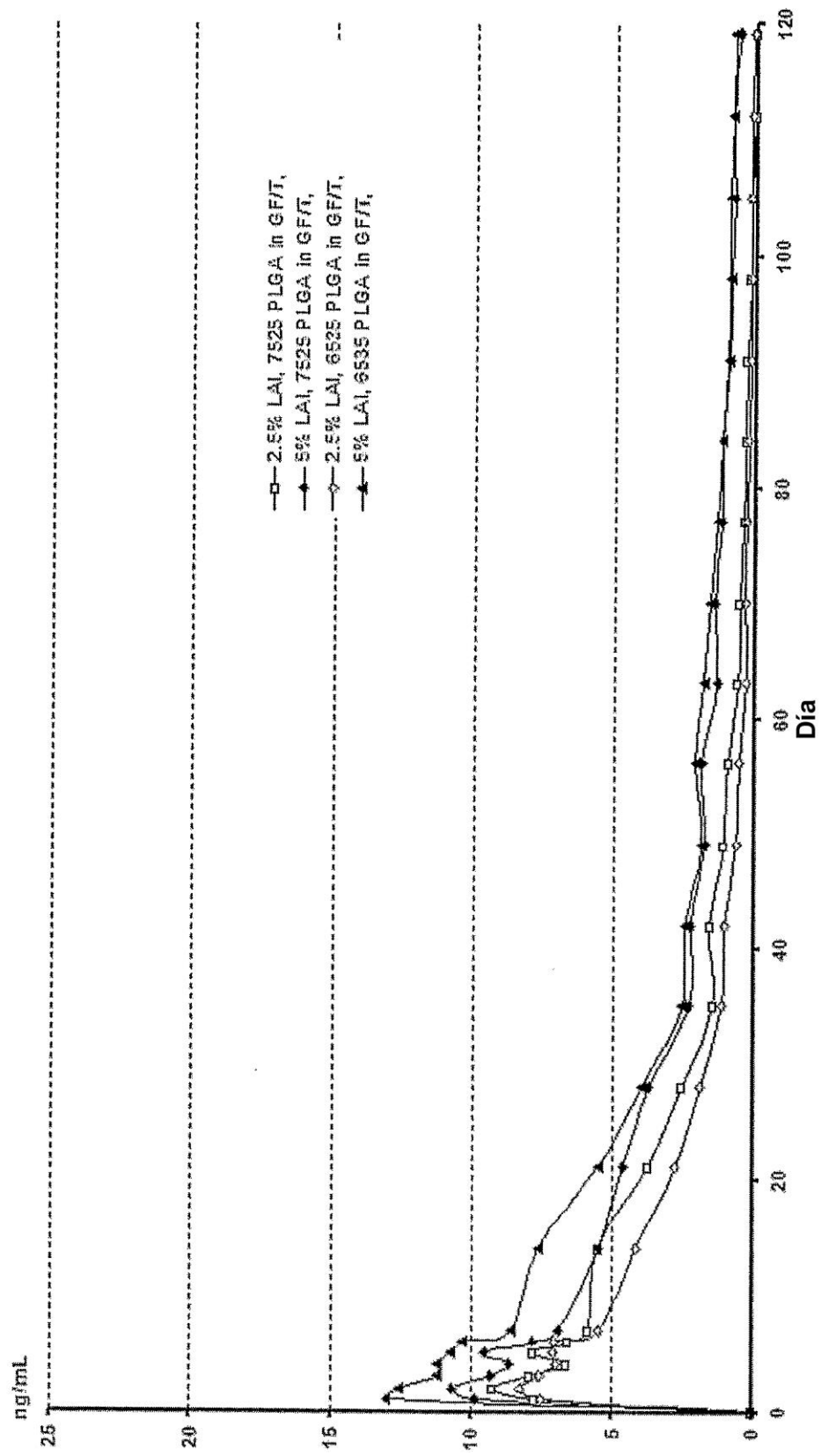
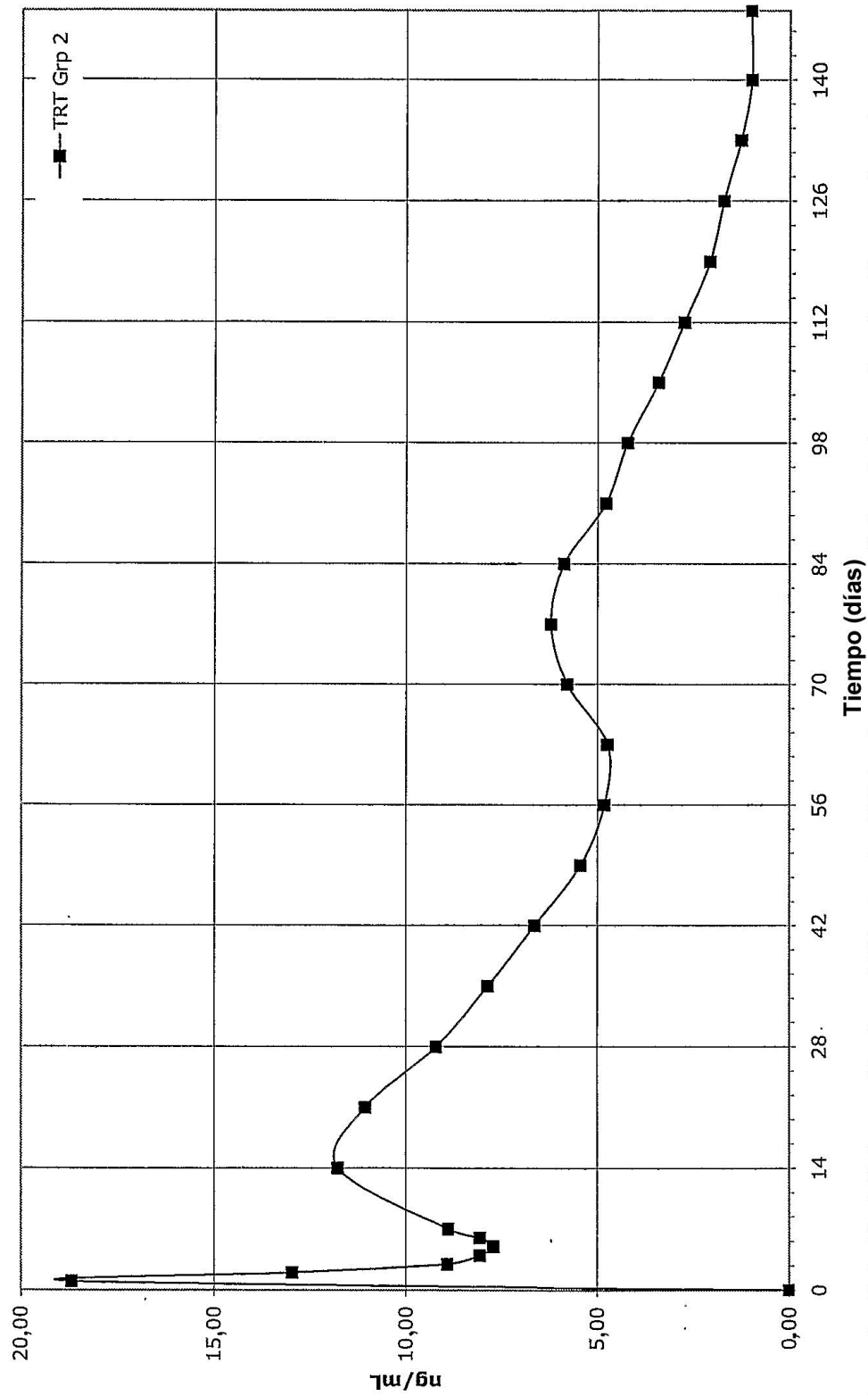


Figura 6 - Delección en plasma de diferentes formulaciones LAI de moxidectina



Grupo 2 - Solución LAI de moxidectina al 5% p/v a 1 ml/50 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) por vía subcutánea en la parte delantera del hombro derecho

Figura 7 - Agotamiento en plasma de eprinomectina en ovejas

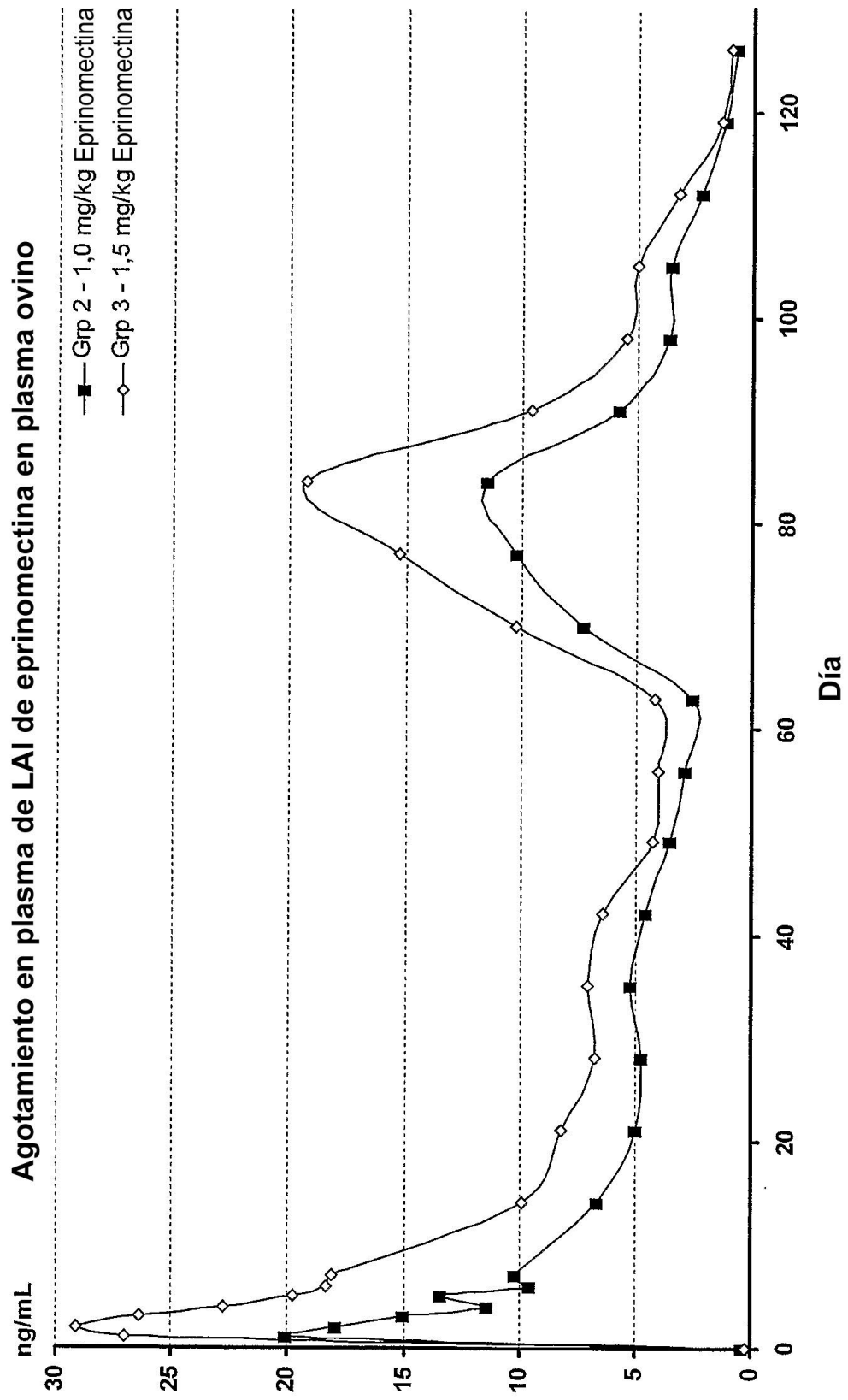


Figura 8-

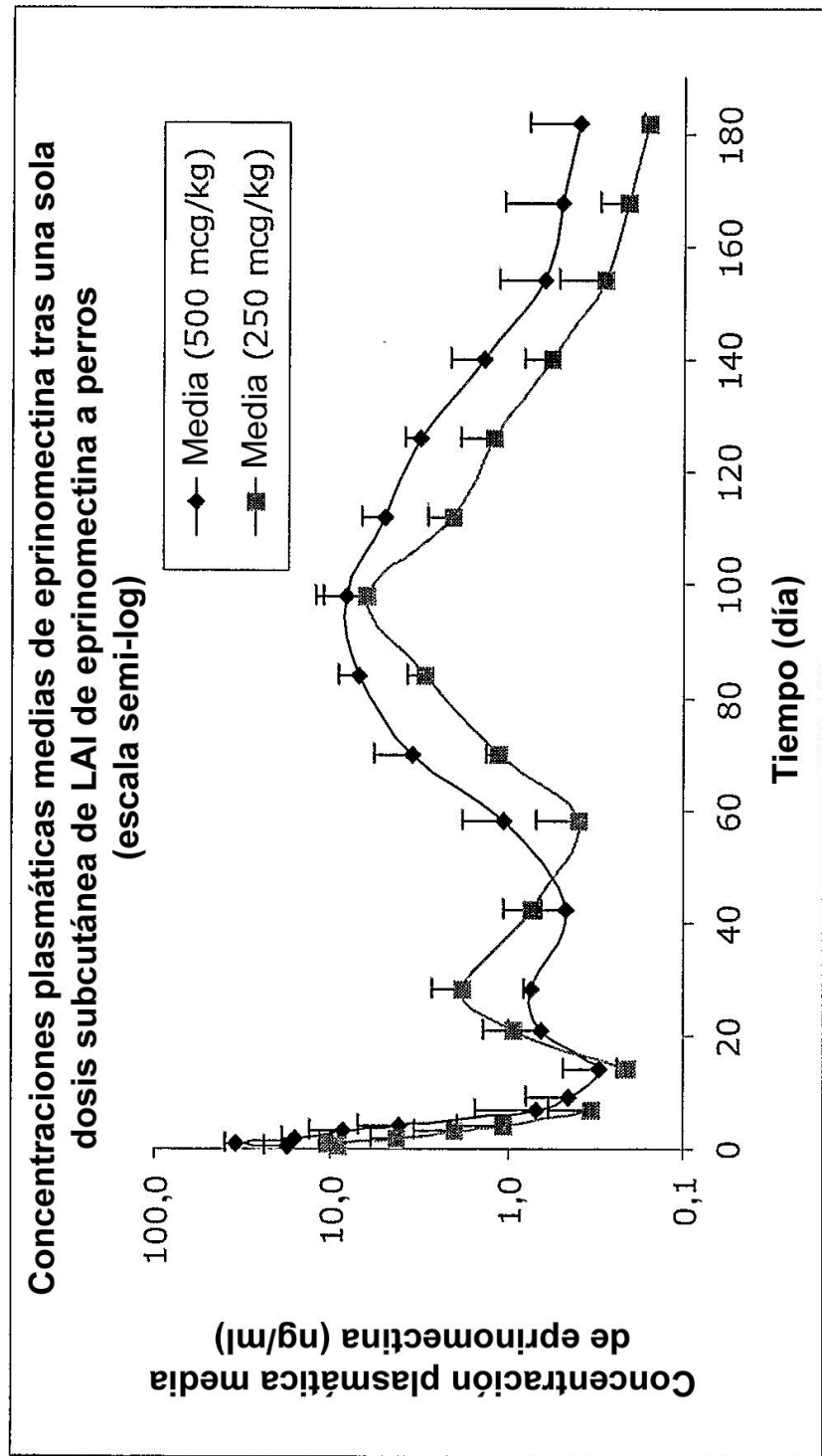


Figura 9

