(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 711 329**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/365 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2005 PCT/EP2005/011484**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2006 WO06050816**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2005 E 05802055 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 1811990**

(54) Título: **Agente contra la demodicosis**

(30) Prioridad:

09.11.2004 DE 102004053964

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2019

(73) Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

(72) Inventor/es:

HEINE, JOSEF y
KRIEGER, KLEMENS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 711 329 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

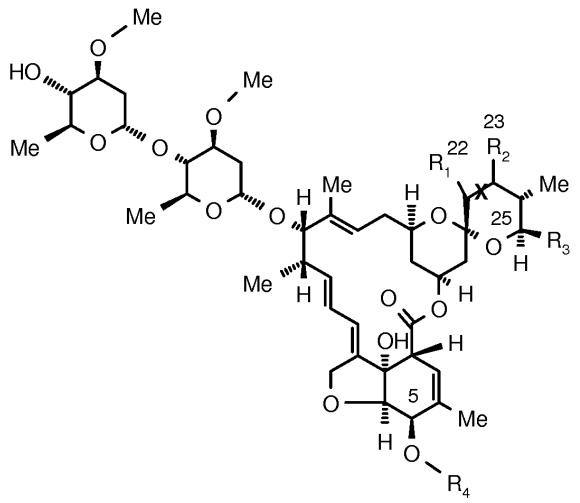
Agente contra la demodicosis

La presente invención se refiere al uso de fármacos para la aplicación externa para el tratamiento de la demodicosis, especialmente en perros, conteniendo los fármacos moxidectina y un neonicotinoide.
Las lactonas macrocíclicas son conocidas, en particular, en la medicina veterinaria como agentes que presentan tanto una destacada acción endoparasiticida como acción ectoparasiticida, dentro de ciertos límites. Así, estos compuestos son conocidos, por ejemplo, por tener una acción contra artrópodos ectoparasitarios.
En el caso de la demodicosis, especialmente de perros, se diferencia entre una enfermedad local juvenil, generalmente de remisión espontánea (ingl.: “localized demodicosis“) y una enfermedad generalizada que aparece en animales adultos (ingl.: “generalized demodicosis“). La demodicosis generalizada representa una enfermedad clínica grave que es extremadamente difícil de tratar. Para la terapia de la demodicosis se utilizaron en primer lugar lavados con agentes acaricidas, por ejemplo ronnel (fosforotioato de O,O-dimetil-O-(2,4,5-triclorofenilo)), que sin embargo se han rechazado a causa de su alto riesgo de intoxicación en perros y usuarios. Son agentes más modernos lavados con amitraz ((*N'*-(2,4-dimetilfenl)-*N*-[[(2,4-dimetilfenil)imino]metil]metanimidamida) en intervalos de 1-2 semanas. Se usan de forma igualmente exitosa lactonas macrocíclicas, que se administran en intervalos de diarios a semanales o de dos semanas por vía oral o por inyección. Estos programas de tratamiento son caros para el dueño del animal e incómodos para el perro y el dueño, y el resultado no es seguro. El tratamiento de unción dorsal puntual 3 veces por semana con ivermectina se describió en el estado de la técnica como insuficientemente efectivo. Se representa el estado de la técnica respecto al tratamiento de la demodicosis en: R. S. Mueller, Veterinary Dermatology, **15** (2004) 75-89; M. Paradis, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, **29**(6) (1999) 1425-1436.
Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que puede alcanzarse una buena acción contra la demodicosis también con la aplicación externa de la lactona macrocíclica moxidectina.
La invención se refiere al uso de moxidectina para la fabricación de fármacos para aplicación externa en forma de una formulación de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual para el tratamiento de la demodicosis, conteniendo la formulación del 0,02 al 8 % (m/m) de moxidectina así como del 1 al 20 % (m/m) de neonicotinoide y aplicándose en una cantidad de 0,1 a 20 ml a una pequeña parte de la superficie corporal del animal que va a tratarse.
Las lactonas macrocíclicas, son especialmente avermectinas, 22,23-dihidroavermectinas B_1 (ivermectinas) o milbemicinas.

Las avermectinas se aislaron del microorganismo *Streptomyces avermitilis,* como metabolitos microbianos, Patente Estadounidense 4.310.519, (equivalente a la Patente Argentina Nº 215000) y pueden aparecer esencialmente en forma de mezcla compuesta por los ocho componentes A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} y B_{2b} (I. Putter *et al.* Experentia 37 (1981) pág. 963, Birkhäuser Verlag (Suiza)). Además, poseen interés también los derivados sintéticos, especialmente 22,23-dihidroavermectina B_1 (ivermectina) (Patente Estadounidense 4.199.569). La milbemicina B-41 D podía aislarse igualmente de modo fermentativo a partir de *Streptomyces hygroscopicus* (véase "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya *et al.* Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), pág. 1-98; Patente JP 8.378.549; documento GB 1.390.336).

El uso de avermectinas, 22,23-dihidroavermectinas B_1 (ivermectinas) y milbemicinas de la clase de lactonas macrocíclicas como endoparasiticidas es conocido desde hace tiempo y ha sido objeto de numerosas solicitudes de Patente así como artículos de revisión (por ejemplo, las acciones biológicas en: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, Nueva York, N. Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H. G. Davies *et al.* Chem. Soc. Rev. 20 (1991) pág. 271-339; las modificaciones químicas en: G. Lukacs *et al.* (Eds.), Springer-Verlag, Nueva York, (1990), Capítulo 3; Cydectin ™ [Moxidectin and Derivatives]": G. T. Carter *et al.* J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), pág. 402-404); documento EP 423.445-A1). El uso de doramectina (Pfizer) como endoparasiticida es igualmente conocido (véase "Doramectin - a potent novel endectocide" A. C. Goudie *et al.* Vet. Parasitol. 49 (1993), pág. 5-15).

En las avermectinas se trata de sustancias o mezclas de sustancias de lactonas macrólidas de fórmula general (I)



(I)

en la que

los restos R^1 a R^4 tienen el significado dado en la siguiente tabla 1 y X puede representar un enlace sencillo o doble entre la posición C_{22} y C_{23} ($-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$).

En caso de un enlace doble, no se encuentran sustituyentes (R^1, R^2) en la posición C_{22} y C_{23}.

Tabla 1

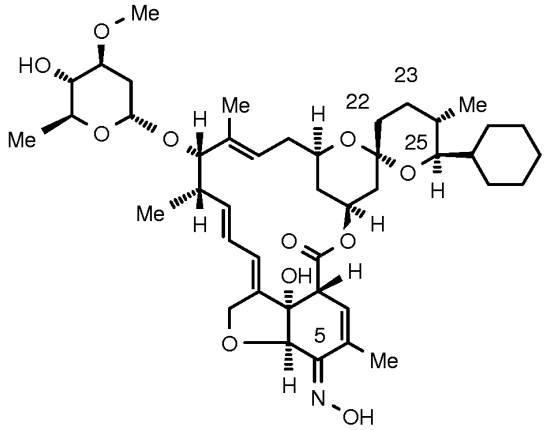
Lactona macrocíclica	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectina A_{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectina A_{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectina A_{2a}	$-CH_2$-CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectina A_{2b}	$-CH_2$-CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectina B_{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectina B_{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectina B_{2a}	$-CH_2$-CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectina B_{2b}	$-CH_2$-CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihidroavermectina B_{1a}	$-CH_2-CH_2-$	-sec-Bu	-H
22,23-Dihidroavermectina B_{1b}	$-CH_2-CH_2-$	-iso-Pr	-H
Doramectina	-CH=CH-	-Chx	-H
La 22,23-dihidroavermectina B_1 representa ivermectina B_1; sec-Bu = butilo secundario; iso-Pr = isopropilo; Chx = ciclohexilo; -Me = metilo.			

Las avermectinas y las 22,23-dihidroavermectinas B_1 (ivermectinas) de fórmula general (I) se utilizan generalmente en forma de mezclas. Es de especial interés a este respecto el producto abamectina, que contiene esencialmente avermectinas B_1 y sus productos de hidrogenación 22,23-dihidroavermectinas B_1 (ivermectina).

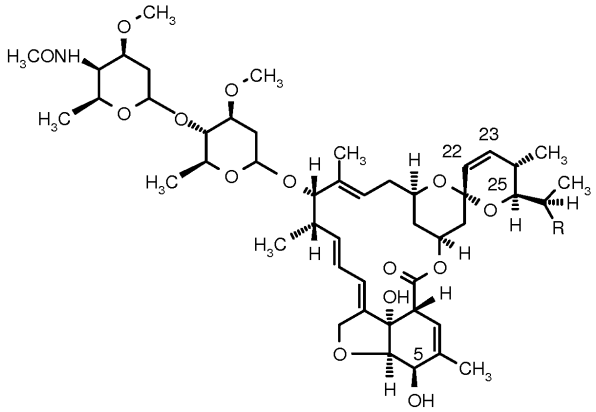
Los compuestos designados con "b" de las lactonas macrocíclicas que poseen en la posición C_{25} un resto isopropilo, no deben separarse necesariamente de los compuestos "a" que tienen un grupo sec-butilo en la posición C_{25}. Generalmente, se aísla la mezcla de ambas sustancias compuesta por > 80% m/m de derivado de sec-butilo (B_{1a}) y < 20% m/m de derivado de isopropilo (B_{1b}), y puede usarse según la invención. Además, en los esteroisómeros

pueden disponerse los sustituyentes en las posiciones C_{13} y C_{23}, tanto en posición α como ß al sistema de anillo, es decir, se encuentran localizados por encima o por debajo del plano molecular. En cualquier caso, se consideran según la invención todos los estereoisómeros. La mezcla 4:1 de avermectina B_{1a} y avermectina B_{1b} se designa en la bibliografía como abamectina.

Además, la lactona macrocíclica semisintética selamectina (monosacárido de 5-hidroxiimino-25-ciclohexilavermectina B_1) deriva de las avermectinas:



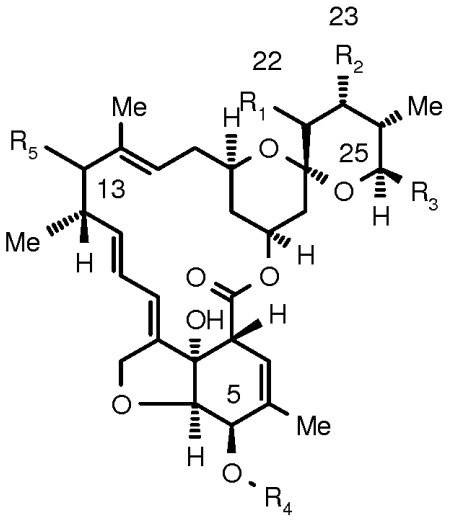
Igualmente, la eprinomectina ((4‘‘*R*)-4‘‘-(acetilamino)-4‘‘-desoxiavermectina B_1) deriva de las avermectinas; con esta referencia se entiende una mezcla de 90% o más de componente B_{1a} y 10% o menos de componente B_{1b}:



Componente B_{1a}: R = C_2H_5
Componente B_{1b}: R = CH_3

Las milbemicinas tienen la misma estructura de anillo macrólido que avermectinas o 22,23-dihidroavermectinas B_1 (ivermectinas), pero no portan sustituyentes (es decir, carecen del fragmento de disacárido oleandrosa) en la posición 13 (R^5 = hidrógeno).

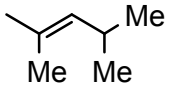
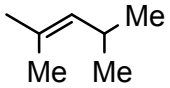
Se citan como ejemplos de milbemicinas de la clase de lactonas macrocíclicas los compuestos de fórmula general (II)



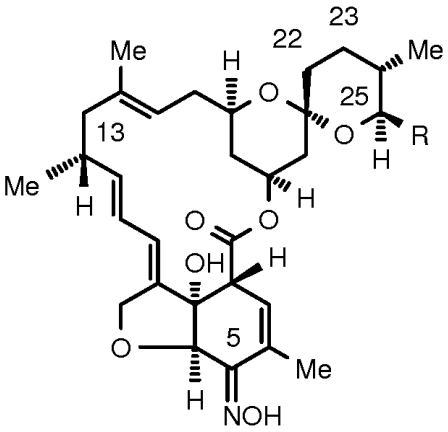
(II)

en la que
los restos R^1 a R^5 tienen el significado dado en la siguiente tabla 2:

Tabla 2

Lactona macrocíclica	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
Milbemicina B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectina	-H	-OH		-H	-H
Moxidectina	-H	=N-O-Me		-H	-H
iso-Pr = Isopropilo					

Con respecto a las milbemicinas, se cita también la milbemicinoxima, que se utiliza generalmente en forma de una mezcla de 80% de milbemicina A_4 5-oxima y 20 % de milbemicina A_3 5-oxima:



Milbemicina A_4 oxima: R = $-CH_2CH_3$
Milbemicina A_4 oxima: R = $-CH_3$

En cuanto a utilizables, se entienden en el sentido de la invención por compuestos también sus sales, hidratos farmacéuticamente aceptables.

La demodicosis es una forma especial de la enfermedad también designada como sarna ("sarna Demodex") y está causada por el ácaro folicular *Demodex spp.,* especialmente, por ejemplo, *Demodex canis*.

La demodicosis puede aparecer en distintos animales domésticos y útiles como, por ejemplo, en vacas o gatos, pero sobre todo, es de especial importancia en perros. Por lo consiguiente, se prefiere según la invención el tratamiento de perros.

Los compuestos activos pueden ser usados tanto profiláctica como terapéuticamente.

Se ha hallado que, de modo inesperado, también con la aplicación externa de la moxidectina puede alcanzarse una buena acción duradera contra la demodicosis de perro.

El uso externo tiene lugar en la forma de aplicación generalizada o localizada de un pequeño volumen, por ejemplo de 1-10 ml, sobre una parte de la superficie corporal del animal que se va a tratar. Fue especialmente sorprendente a este respecto que sólo con la administración externa de volúmenes comparativamente pequeños, pudiera conseguirse una buena acción duradera; por lo consiguiente, la aplicación según la invención es más sencilla y más cómoda para el usuario que los tratamientos conocidos hasta ahora de la demodicosis.

Son preparaciones adecuadas:

Soluciones, por ejemplo soluciones para empleo sobre la piel o en cavidades corporales, formulaciones de unción dorsal continua y de unción dorsal puntual, geles;
Emulsiones y suspensiones, y preparaciones semisólidas.

Las soluciones para empleo sobre la piel se aplican en gotas, se extienden, se untan, se rocían o se pulverizan. Estas soluciones se fabrican disolviendo el compuesto activo en un disolvente adecuado y añadiendo, eventualmente, aditivos tales como solubilizantes, ácidos, bases, sales tampón, antioxidantes y conservantes; a este respecto, con un funcionamiento estéril, pueden evitarse.

Se citan como disolventes: disolventes fisiológicamente tolerables tales como agua, alcoholes tales como etanol, butanol, alcohol bencílico y glicerina, hidrocarburos, propilenglicol, polietilenglicoles, *N*-metilpirrolidona, así como mezclas de los mismos.

Los compuestos activos pueden disolverse eventualmente también en aceites vegetales o sintéticos fisiológicamente compatibles que sean farmacéuticamente adecuados.

Como solubilizantes se citan: disolventes que potencian la disolución del compuesto activo en el disolvente principal o reducen su precipitación. Son ejemplos polivinilpirrolidina, aceite de ricino polioxietilado, y ésteres de sorbitán polioxietilados.

Son conservantes: alcohol bencílico, triclorobutanol, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico y n-butanol.

Puede ser ventajoso en la fabricación añadir espesantes. Son espesantes: espesantes inorgánicos tales como bentonita, sílice coloidal y monoestearato de aluminio, y espesantes orgánicos tales como derivados de celulosa, alcoholes polivinílicos y sus copolímeros, acrilatos y metacrilatos.

Los geles se aplican, o se extienden sobre la piel o se introducen en cavidades corporales. Los geles se fabrican mezclando disoluciones, que se preparan como se describe anteriormente, con suficiente espesante para formar una masa transparente con consistencia de tipo pomada. Como espesantes se utilizan los espesantes ya citados anteriormente.

Las formulaciones de unción dorsal continua se vierten o rocían en zonas limitadas de la piel, en las que el compuesto activo penetra la piel y actúa sistémicamente o se distribuye sobre la superficie corporal.

Las formulaciones de unción dorsal continua se fabrican disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto activo en disolventes o mezclas de disolventes dermotolerables adecuados. Eventualmente, se añaden otros coadyuvantes tales como colorantes, compuestos potenciadores de la absorción, antioxidantes, fotoprotectores y adhesivos.

Se citan como disolventes: agua, alcanoles tales como etanol, isopropanol, 2-hexildecanol, octildodecanol y alcohol tetrahidrofurfurílico, glicoles tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles y polipropilenglicoles, alcoholes aromáticos sustituidos tales como alcohol bencílico, feniletanol y fenoxietanol, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, adipato de dibutilo, carbonato de dicaprililo, carbonato de dietilhexilo y

carbonato de propileno, éteres tales como dicaprililéter, alquilenglicolalquiléteres tales como dipropilenglicolmonometiléter y dietilenglicolmonoetiléter, cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites grasos vegetales o sintéticos tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, oleato de glicerilricino, triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, dipelargonato de propilenglicol y laurato de propilenglicol; otros ésteres de ácidos grasos tales como miristato de 2-octildodecilo, isononanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, hexanoato de cetiletilo, caprilato/caprato de coco, cocoato de decilo, oleato de decilo, oleato de etilo, palmitato de isocetilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, palmitato de octilo, estearato de octilo y erucato de oleílo; aceites de silicona tales como cetildimeticona, dimeticona y simeticona; dimetilformamida, dimetilacetamida, glicerolformal, glicofurol, 2-pirrolidona, *N*-metilpirrolidona, 2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano y dioctilciclohexano.

Son colorantes todos los colorantes permitidos para aplicación en animales que pueden disolverse o suspenderse.

Son compuestos potenciadores de la absorción, por ejemplo, DMSO, aceites extendibles tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos y alcoholes grasos.

Son antioxidantes sulfitos o metabisulfitos tales como metabisulfato de potasio, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y tocoferol.

Son agentes fotoprotectores, por ejemplo, sustancias de la clase de benzofenonas o ácidos novantisólicos.

Son adhesivos, por ejemplo, derivados de celulosa, derivados de almidón, poliacrilatos y polímeros naturales tales como alginatos y gelatina.

Las emulsiones son tanto de tipo agua en aceite o de tipo aceite en agua.

Éstas se fabrican disolviendo el compuesto activo en la fase hidrófoba o hidrófila y homogeneizando ésta con el disolvente de la otra fase con la ayuda de emulsionantes adecuados y, eventualmente, otros coadyuvantes tales como colorantes, compuestos potenciadores de la absorción, conservantes, antioxidantes, fotoprotectores y sustancias elevadoras de la viscosidad.

Se citan como fases hidrófobas (aceites): aceites de parafina, aceites de silicona, aceites vegetales naturales tales como aceite de sésamo, aceite de almendra y aceite de ricino, triglicéridos sintéticos tales como triglicérido de ácido caprílico/cáprico, mezcla de triglicéridos con ácidos grasos vegetales de longitud de cadena C_{8-12} u otros ácidos grasos naturales especialmente seleccionados, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados o insaturados que contienen eventualmente también grupos hidroxilo, y mono- y diglicéridos de ácidos grasos C_8/C_{10}.

Ésteres de ácido graso tales como estearato de etilo, adipato de di-n-butirilo, laurato de hexilo, pelargonato de dipropilenglicol, ésteres de un ácido graso ramificado de longitud media de cadena con alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C_{16}-C_{18}, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C_{12}-C_{18}, estearato de isopropilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, oleato de etilo, lactato de etilo, ésteres de ácidos grasos de tipo cera tales como grasa de glándula uropigial de pato artificial, ftalato de dibutilo, adipato de diisopropilo, mezclas de ésteres similares a los últimos en general, etcétera.

Alcoholes grasos tales como alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico y alcohol oleílico.

Ácidos grasos tales como ácido oleico y sus mezclas.

Se citan como fases hidrófilas:
agua, alcoholes tales como etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol y sorbitol, y sus mezclas.

Se citan como emulsionantes: tensioactivos no iónicos, por ejemplo, aceite de ricino polioxietilado, monooleato de sorbitán polioxietilado, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerina, estearato de polioxietilo y alquilfenolpoliglicoléteres;
tensioactivos anfolíticos tales como β-iminodipropionato de di-Na-*N*-laurilo o lecitina;
tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de Na, étersulfatos de alcohol graso, y sal de monoetanolamina de éster de ácido mono/dialquilpoliglicoleterortofosfórico;
tensioactivos catiónicos tales como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Se citan como otros coadyuvantes: compuestos que aumentan la viscosidad y estabilizan la emulsión, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y almidón, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de metilviniléter y anhídrido de ácido maleico, polietilenglicoles, ceras, sílice coloidal, o mezclas de los compuestos citados.

Las suspensiones se preparan suspendiendo el compuesto activo en un vehículo líquido, eventualmente con adición de otros coadyuvantes tales como humectantes, colorantes, compuestos potenciadores de la absorción, conservantes, antioxidantes y agentes fotoprotectores.

Como vehículos líquidos se citan todos los disolventes y mezclas de disolventes homogéneos.

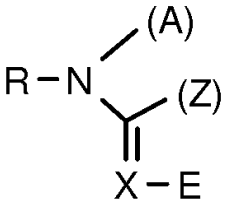
Como agentes humectantes (dispersantes) se citan los tensioactivos ya dados anteriormente.

Como otros coadyuvantes se citan los ya dados anteriormente.

Las preparaciones semisólidas se diferencian de las suspensiones y emulsiones descritas anteriormente sólo por su mayor viscosidad.

La moxidectina puede presentarse también en combinación con sustancias sinérgicas o con otros compuestos activos. De acuerdo con la invención, se utiliza en combinación con neonicotinoides (insecticidas del grupo de agonistas de receptores de acetilcolina nicotinérgicos de insectos). Con dichas combinaciones pueden combatirse, además de la demodicosis, también insectos ectoparasitarios y endoparásitos.

Por neonicotinoides deben entenderse especialmente compuestos de fórmula (I):



(I),

en la que

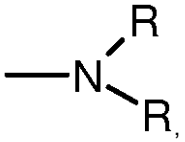
R representa hidrógeno, o restos eventualmente sustituidos del grupo de acilo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo;

A representa un grupo monofuncional del grupo de hidrógeno, acilo, alquilo, arilo o un grupo bifuncional que está unido con el resto Z;

E representa un resto electroatractor;

X representa los restos -CH= o =N-, pudiendo estar unido el resto -CH= con el resto Z en lugar de un átomo de H;

Z representa un grupo monofuncional del grupo de alquilo, -O-R, -S-R y



en la que
R representa restos iguales o distintos y tiene el significado dado anteriormente,
o Z representa un grupo bifuncional que está unido con el resto A o el resto X.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que los restos tienen el siguiente significado:

R representa hidrógeno, así como restos eventualmente sustituidos del grupo de acilo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo.
Se citan como restos acilo, formilo, alquil C_{1-8}-carbonilo, aril C_{6-10}-carbonilo, alquil C_{1-8}-sulfonilo, aril C_{6-10}-sulfonilo, alquil C_{1-8}-aril C_{6-10}-fosforilo, que pueden estar sustituidos a su vez.
Se citan como alquilo, alquilo C_{1-10}, especialmente alquilo C_{1-4}, en particular metilo, etilo, isopropilo, sec- o *terc*-butilo, que pueden estar sustituidos a su vez.
Arilo es, especialmente, arilo C_{6-10}, se citan como ejemplos fenilo y naftilo, especialmente fenilo.
Aralquilo es, especialmente, aril C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, se citan como ejemplos fenilmetilo y fenetilo.
Se citan como heteroarilos, heteroarilo con hasta 10 átomos de anillo y N, O o S, especialmente N, como heteroátomos. Se citan en particular tienilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo y benzotiazolilo.
Heteroarilalquilo es, especialmente, heteroarilalquilo C_{1-4}, en la que heteroarilo es como se define anteriormente. Se citan como ejemplos heteroarilmetilo y heteroariletilo de hasta 6 átomos de carbono y N, O o S, especialmente N, como heteroátomos.
Heterociclilo es, especialmente, un heterociclo insaturado pero no aromático o saturado con hasta 6 átomos

de anillo, que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, por ejemplo, tetrahidrofurilo.
Heterociclilalquilo es, especialmente, heterociclilalquilo C_{1-2}, por ejemplo: tetrahidrofuranilmetilo y tetrahidrofuraniletilo.
Se citan como sustituyentes, por ejemplo y preferiblemente:
Alquilo preferiblemente de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- e isopropilo y n-, iso- y *terc*-butilo; alcoxi preferiblemente de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n- e isopropiloxi y n-, iso- y *terc*-butiloxi; alquiltio preferiblemente de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, tales como metiltio, etiltio, n- e isopropiltio y n-, iso- y *terc*-butiltio; halogenoalquilo preferiblemente de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono y preferiblemente 1 a 5, especialmente 1 a 3 átomos de halógeno, siendo los átomos de halógeno iguales o distintos y encontrándose como átomos de halógeno preferiblemente flúor, cloro o bromo, especialmente flúor, tal como trifluormetilo; hidroxilo; halógeno, preferiblemente flúor, cloro bromo y yodo, especialmente flúor, cloro y bromo; ciano; nitro; amino; monoalquil- y dialquilamino preferiblemente de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, tal como metilamino, metiletilamino, n- e isopropilamino y metil-n-butilamino; carboxilo; carbalcoxi preferiblemente de 2 a 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, tales como carbometoxi y carboetoxi; sulfo ($-SO_3H$); alquilsulfonilo preferiblemente de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, tales como metilsulfonilo y etilsulfonilo; arilsulfonilo preferiblemente de 6 ó 10 átomos de carbono de arilo, tal como fenilsulfonilo, así como heteroarilamino y heteroarilalquilamino, tales como cloropiridilamino y cloropiridilmetilamino.

A representa de forma especialmente preferida hidrógeno, así como restos opcionalmente sustituidos del grupo de acilo, alquilo, arilo que tienen preferiblemente los significados dados en R. A representa además un grupo bifuncional. Se citan alquilenos opcionalmente sustituidos de 1-4, especialmente 1-2 átomos de C, estando citados como sustituyentes los sustituyentes ya enumerados anteriormente, y pudiendo estar interrumpidos los grupos alquileno por heteroátomos del grupo de N, O y S.

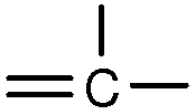
A y Z pueden formar, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo heterocíclico saturado o insaturado. El anillo heterocíclico puede contener 1 ó 2 heteroátomos y/o heterogrupos iguales o diferentes adicionales. Como heteroátomos se encuentran preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno, y como heterogrupos *N*-alquilo, conteniendo el alquilo del grupo *N*-alquilo preferiblemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Como alquilos se citan metilo, etilo, n- e isopropilo y n-, iso- y *terc*-butilo. El anillo heterocílico contiene 5 a 7, preferiblemente 5 ó 6 miembros de anillo.
Como ejemplos de anillo heterocíclico se citan pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametilenimina, hexahidro-1,3,5-triazina, morfolina y oxadiazina, que preferiblemente pueden estar eventualmente sustituidos con metilo.

E representa un resto electroatractor, citándose especialmente NO_2, CN, halogenoalquilcarbonilo tal como halogenoalquil C_{1-4}-carbonilo de 1 a 9 átomos de halógeno, especialmente $COCF_3$, así como alquil C_{1-4}-sulfonilo y halogenoalquil C_{1-4}-sulfonilo de 1 a 9 átomos de halógeno, especialmente SO_2CF_3.

X representa -CH= o -N=

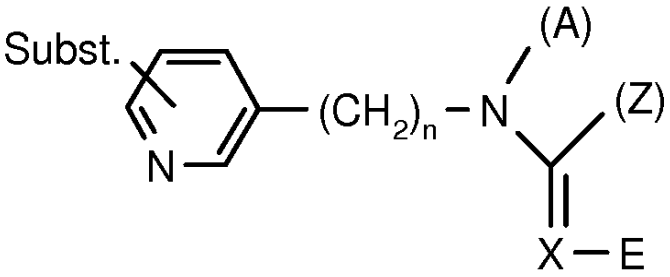
Z representa restos alquilo opcionalmente sustituidos, -OR, -SR o -NRR, en los que R y los sustituyentes tienen preferiblemente el significado dado anteriormente.

Z puede formar, además del anillo anteriormente citado junto con el átomo al que está unido, y el resto

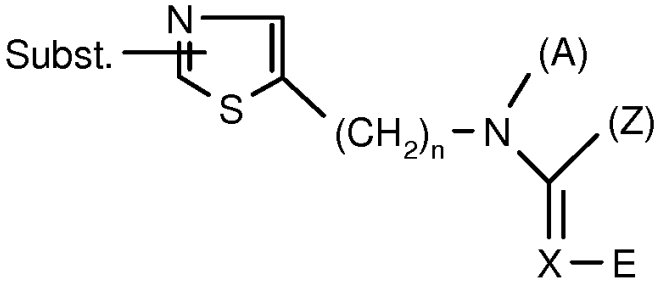


en lugar de X, un anillo heterocíclico saturado o insaturado. El anillo heterocíclico puede contener 1 ó 2 heteroátomos y/o heterogrupos iguales o distintos. Como heteroátomos, se encuentran preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno, y como heterogrupos *N*-alquilo, conteniendo el grupo alquilo o *N*-alquilo preferiblemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Como alquilos se citan metilo, etilo, n- e isopropilo, n-, iso- y *terc*-butilo. El anillo heterocíclico contiene 5 a 7, preferiblemente 5 ó 6 miembros de anillo.
Como ejemplos de anillo heterocíclico se citan pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametilenimina, morfolina y *N*-metilpiperazina.

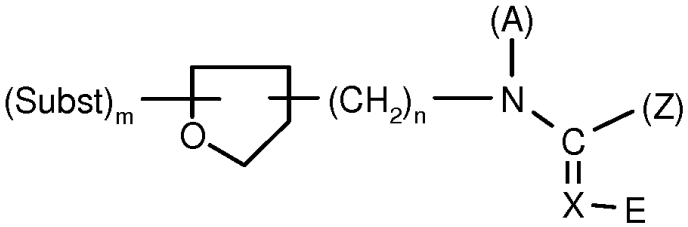
Como compuestos muy preferiblemente utilizables según la invención, se citan compuestos de fórmulas generales (II), (III) y (IV):



(II),



(III),



(IV)

en las que

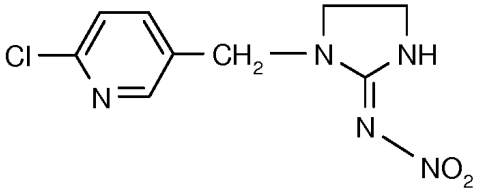
n representa 1 ó 2,

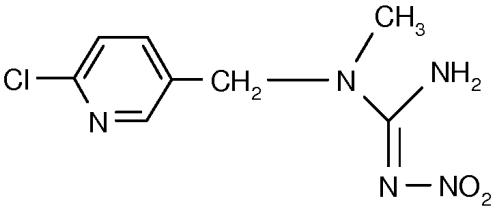
m representa 0, 1 ó 2,

Subst. representa uno de los sustituyentes anteriormente citados, especialmente halógeno, muy especialmente cloro,

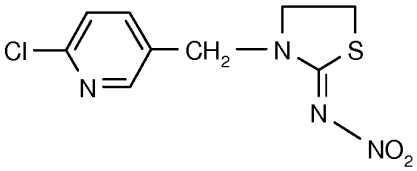
A, Z, X y E tienen los significados dados anteriormente.

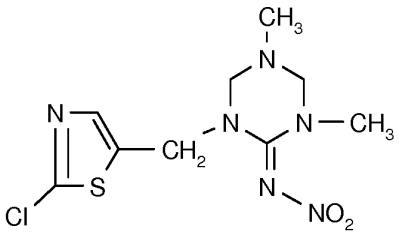
En particular, se citan los siguientes compuestos:



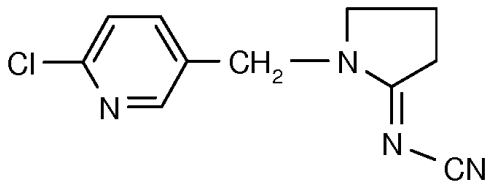


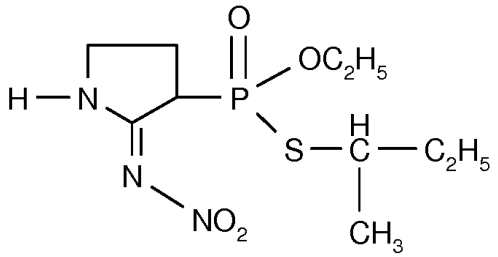
Imidacloprid

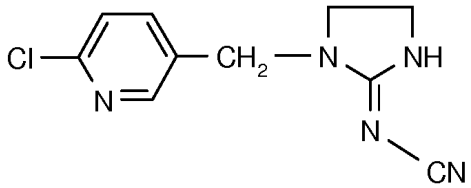


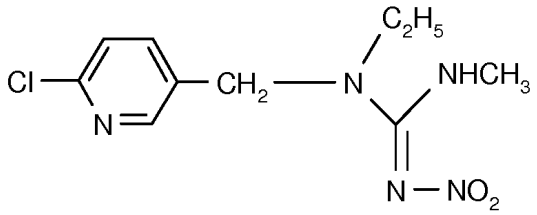


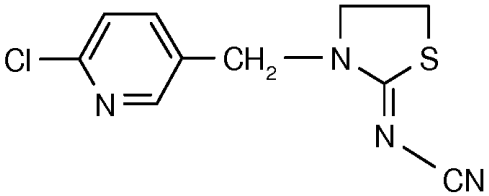
AKD 1022

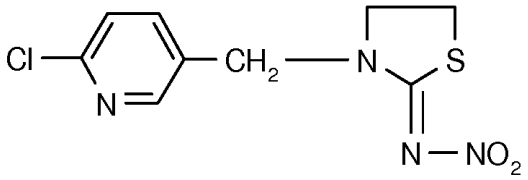


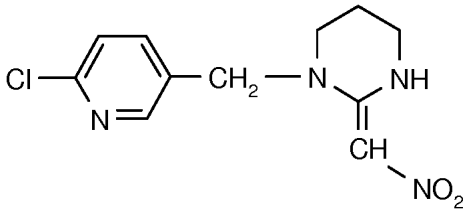


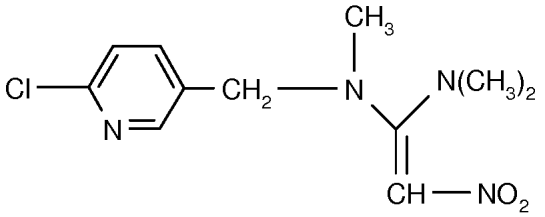


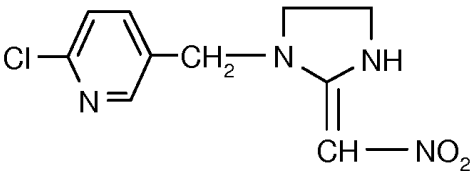


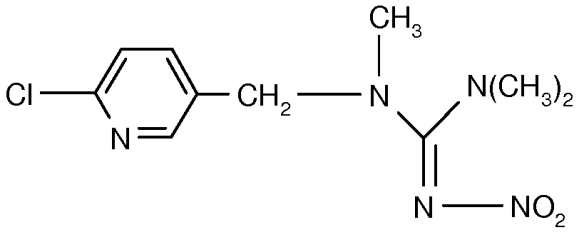


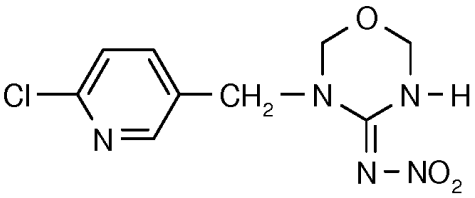


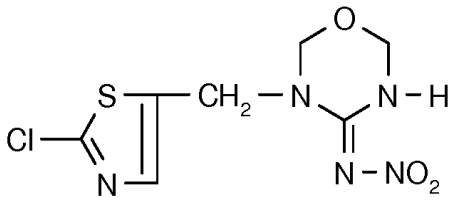


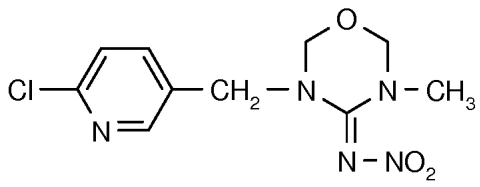


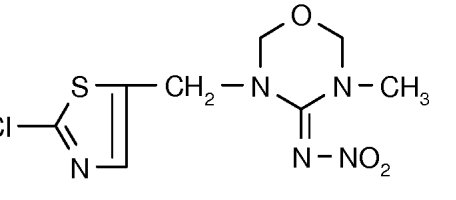


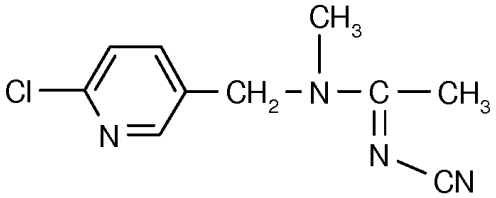


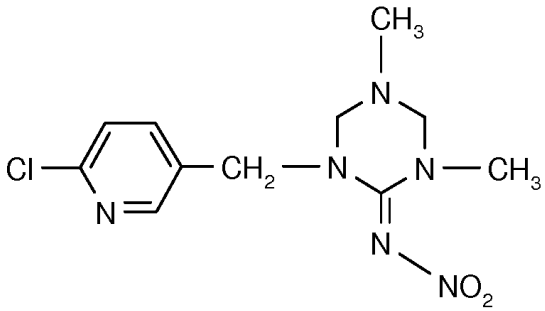


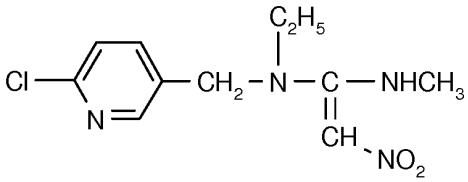


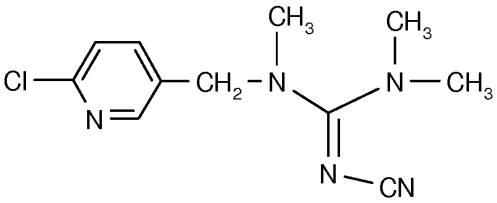


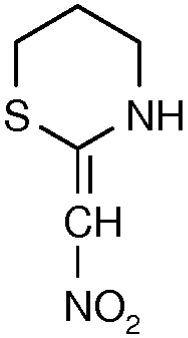


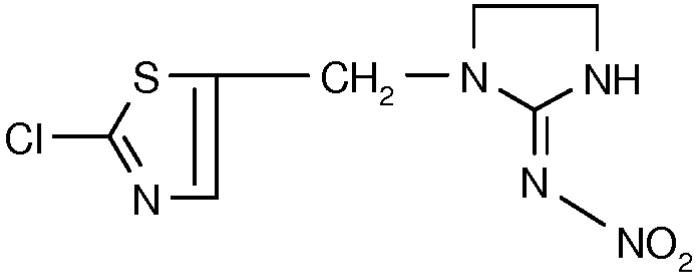


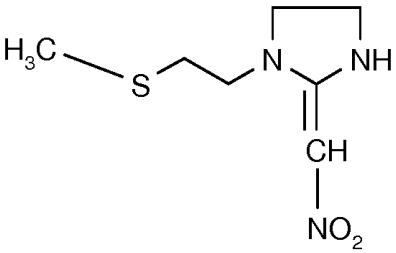


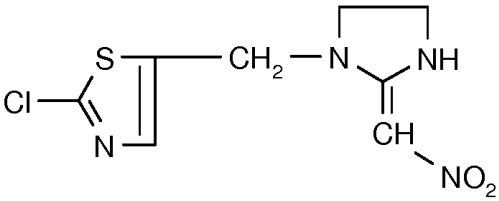


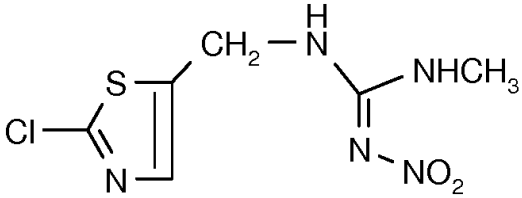


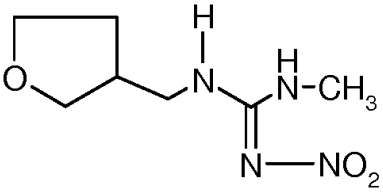




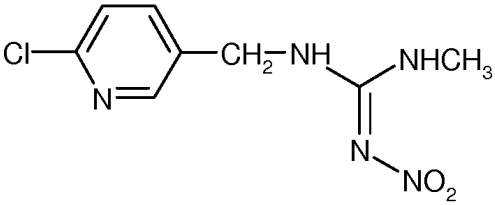


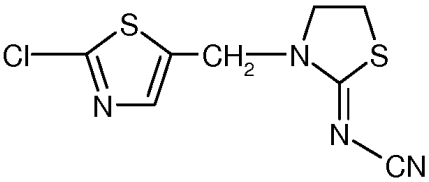


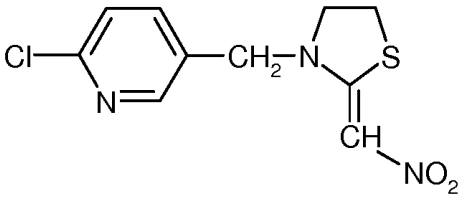


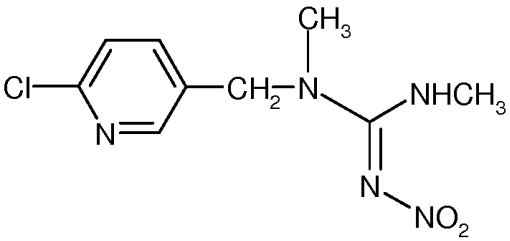


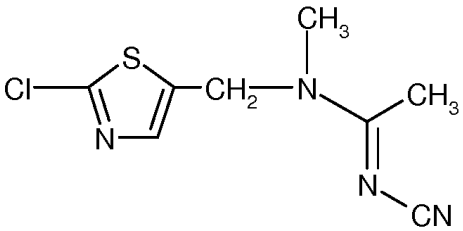
Ti435

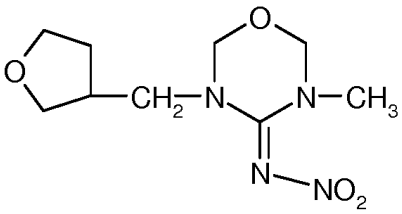


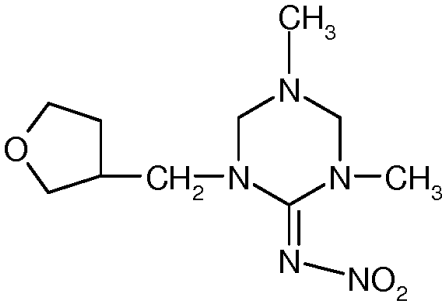




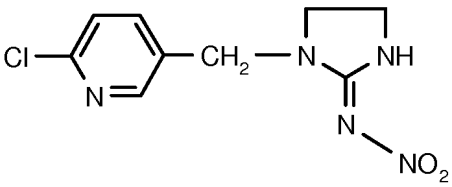




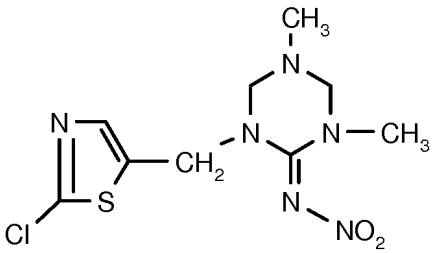




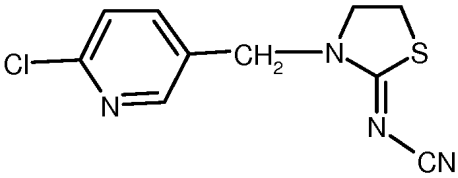
En particular, se citan como especialmente preferidos los siguientes compuestos:



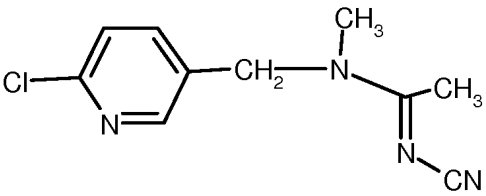
Imidacloprid



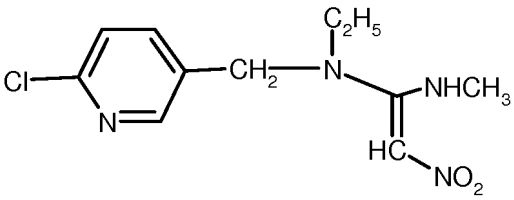
AKD 1022



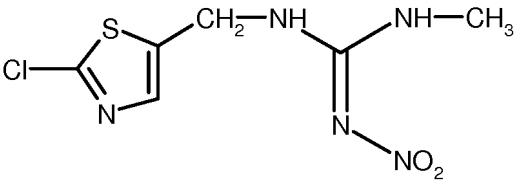
Tiacloprid



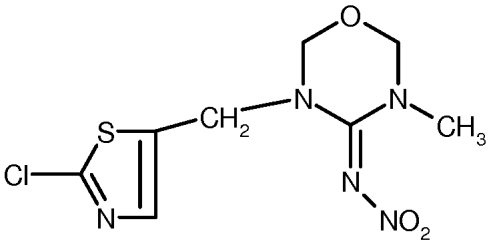
Acetamiprid



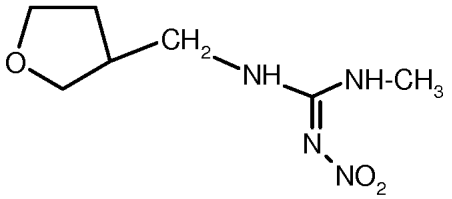
Nitenpiram



Clotianidina



Tiametoxam (Diacloden)



Dinotefurano

Las preparaciones listas para aplicación de las composiciones utilizables según la invención contienen habitualmente el compuesto activo respectivamente en concentraciones de 10 ppm a 30% m/m; la lactona macrocíclica se utiliza en concentraciones del 0,02 al 8 % m/m; el neonicotinoide se utiliza en concentraciones de 1 a 20% m/m, de forma especialmente preferida de 5-15% m/m.

Las preparaciones que se diluyen antes de la aplicación contienen el compuesto activo en concentraciones correspondientemente mayores, por ejemplo, 0,5 a 90% m/m, preferiblemente 5 a 50% m/m.

En general, se ha mostrado ventajoso, con el propósito de conseguir resultados efectivos, administrar cantidades de aproximadamente 0,01 a 100 mg de compuesto activo por kg de peso corporal al día; preferiblemente las dosis diarias habituales se encuentran en la lactona macrocíclica en el intervalo de 0,05 a 10 mg/kg, de forma especialmente preferida de 0,1 a 8 mg/kg; en caso de utilizar un neonicotinoide, las dosis diarias habituales se encuentran preferiblemente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg, de forma especialmente preferida a 5-10 mg/kg.

Según la invención, son formulaciones de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual. Éstas se administran en cantidades comparativamente pequeñas de habitualmente 0,1 a 20 ml, preferiblemente 0,4 a 10 ml, sobre una pequeña parte de la superficie corporal del animal que se va a tratar.

Dichas formulaciones contienen la lactona macrocíclica en cantidades del 0,02 al 8 % m/m.

El contenido de neonocotinoide se encuentra a 1-20 % m/m, preferiblemente a 5-15 % m/m.

Como disolventes para las formulaciones de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual son adecuados los disolventes citados anteriormente.

Se prefieren a este respecto disolventes que cuenten con muy buenas propiedades de disolución para lactonas macrocíclicas, tales como etanol, isopropanol, propilenglicol, 2-hexildecanol, octildodecanol, adipato de dibutilo, triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, carbonato de propileno, dipropilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter y cetonas.

Se prefieren también disolventes que cuenten con buenas propiedades de extensión, tales como 2-hexildecanol, octildodecanol, miristato de 2-octildodecilo, isononanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, hexanoato de cetiletilo, caprilato/caprato de coco, cocoato de decilo, oleato de decilo, oleato de etilo, palmitato de isocetilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, palmitato de octilo, estearato de octilo, erucato de octilo, triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, dipropilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, cetildimeticona, dimeticona y simeticona.

Son especialmente preferidos a este respecto disolventes que cuenten con buenas propiedades de disolución para lactonas macrocíclicas y con buenas propiedades de extensión, tales como 2-hexildecanol, octildodecanol, adipato de dibutilo, dipropilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

Los disolventes pueden utilizarse solos o también en combinación. Su concentración total se encuentra habitualmente entre 10 y 98% m/m, preferiblemente entre 30 y 95% m/m.

Las formulaciones de unción dorsal puntual o de unción dorsal continua preferidas pueden contener además aditivos y coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Las formulaciones de unción dorsal puntual o de unción dorsal continua pueden formularse también como concentrados de emulsión. A este respecto, se disuelven los compuestos activos en concentración elevada en un disolvente, junto con un agente auxiliar de dispersión. El usuario añade una cantidad determinada de este concentrado al agua, con lo que se forma una emulsión espontáneamente o después de la agitación. Como disolventes pueden utilizarse las sustancias citadas anteriormente y como agentes auxiliares de dispersión igualmente los emulsionantes iónicos y noiónicos citados anteriormente.

En el documento WO 00/30449 se describen formulaciones para lactonas macrocíclicas que son adecuadas especialmente para administración de unción dorsal puntual.

Según una forma de realización especialmente preferida adicional, es adecuada la siguiente base para formulaciones utilizables según la invención, especialmente para formulaciones de unción dorsal puntual:

Se utiliza como disolvente A alcohol bencílico o una pirrolidona eventualmente sustituida. Son pirrolidonas eventualmente sustituidas, por ejemplo, 2-pirrolidona; 1-alquil C_1-C_{10}-2-pirrolidonas tal como 1-metilpirrolidona, 1-etilpirrolidona, 1-octilpirrolidona, 1-dodecilpirrolidona, 1-isopropilpirrolidona, 1-(n-, sec- o *terc*-butil)-pirrolidona y 1-hexilpirrolidona; 1-alquenil C_2-C_{10}-2-pirrolidonas tal como 1-vinil-2-pirrolidona; 1-cicloalquil C_3-C_8-2-pirrolidonas tal como 1-ciclohexilpirrolidona, 1-(3-hidroxipropil)pirrolidona, 1-(2-metoxietoxil)pirrolidona, 1-(3-metoxipropil)pirrolidona y 1-bencilpirrolidona. Es especialmente preferible el alcohol bencílico.

Se prefiere el uso del disolvente A en forma de mezcla con un codisolvente B seleccionado de carbonatos cíclicos y lactonas (son ejemplos preferidos γ-butirolactona, carbonato de etileno y especialmente carbonato de propileno), teniendo preferiblemente el disolvente A una proporción de 20 a 99% m/m, preferiblemente 40 a 90% m/m, de forma especialmente preferida 50 a 90% m/m y el disolvente B correspondientemente, 1 a 80% m/m, preferiblemente 10 a 60% m/m, de forma especialmente preferida 10 a 50% m/m.

En el disolvente o la mezcla de disolventes se disuelve el o los compuestos activos, así como eventualmente otros coadyuvantes y aditivos.

Las formulaciones de este tipo son adecuadas para moxidectina en combinación con un neonicotinoide tal como imidacloprid.

El tratamiento tópico según la invención de la demodicosis posibilita un tratamiento sencillo y cómodo, pero sin embargo eficaz, de la enfermedad. Habitualmente, bastan administraciones en intervalos de al menos una semana, preferiblemente al menos dos semanas, de forma especialmente preferida al menos tres semanas, especialmente cuatro semanas, para conseguir buenos resultados de tratamiento. El tratamiento dura generalmente 2 a 4 meses.

Los siguientes ejemplos de formulaciones utilizables según la invención ilustran la invención sin limitarla en modo alguno. Siempre y cuando las formulaciones individuales de los siguientes ejemplos contengan una lactona macrocíclica diferente a la moxidectina y/o ningún neonicotinoide, no se trata de ejemplos de acuerdo con la invención, sino de ejemplos de referencia.

Ejemplos

Ejemplo 1

(referencia)

6 % p/v	selamectina
6 % v/v	dipropilenglicolmonometiléter
0,08% p/v	BHT
c.s. 100 % v/v	isopropanol

Ejemplo 2

(referencia)

12% p/v	selamectina
12% v/v	dipropilenglicolmonometiléter
0,08% p/v	BHT
c.s. 100 % v/v	isopropanol

Ejemplo 3

(referencia)

100 ml de formulación contienen:

6,0 g	de selamectina
5,63 g	de dipropilenglicolmonometiléter
0,08 g	de BHT
69,79 g	de isopropanol

Ejemplo 4

(referencia)

100 ml de formulación contienen:

6,0 g	de selamectina
5,63 g	de dipropilenglicolmonometiléter
0,08 g	de BHT
69,8 g	de isopropanol

Ejemplo 5

(referencia)

10,0 g	de imidacloprid
0,08 g	de ivermectina
83,1 g	de alcohol bencílico
16,5 g	de carbonato de propileno
0,10 g	de BHT

Ejemplo 6

(referencia)

10,0 g	de imidacloprid
0,20 g	de ivermectina
83,2 g	de alcohol bencílico
16,3 g	de carbonato de propileno
0,10 g	de BHT

Ejemplo 7

10,0 g	de imidacloprid
2,5 g	de moxidectina
80,7 g	de alcohol bencílico
16,5 g	de carbonato de propileno
0,10 g	de BHT

Ejemplo 8

10,0 g	de imidacloprid
1,0 g	de moxidectina
82,2 g	de alcohol bencílico
16,5 g	de carbonato de propileno
0,10 g	de BHT

Ejemplo biológico

Estudio de campo: tratamiento de la demodicodis en perros

Se trató una demodicosis generalizada en 23 perros con el producto de unción dorsal puntual de Advocate® (100 mg de imidacloprid y 25 mg de moxidectina por ml). La composición se aplicó en cada caso una vez los días 0 y 28; los

perros en los que era todavía posible detectar ácaros Demodex el día 28 ó 56 se trataron una tercera vez. Los perros en los que pudieron determinarse todavía ácaros Demodex el día 56 u 84, se trataron una cuarta vez.
El 87% de los perros estaban exentos de ácaros al final del tratamiento, pudiéndose comprobar en los perros restantes claras mejoras del cuadro patológico.

Como comparación, se ensayó en este estudio el producto Interceptor® (comprimidos que contienen milbemicinoxima). Estos comprimidos se administraron diariamente por vía oral durante 2 a 4 meses. Los resultados en el tratamiento de la demodicosis fueron comparables con los de Advocate®, pero la aplicación de unción dorsal puntual una vez cada 4 semanas es claramente más sencilla y cómoda que la toma de comprimidos diaria de Interceptor®.

REIVINDICACIONES

1. Uso de moxidectina para la fabricación de fármacos en forma de una formulación de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual para aplicación externa para el tratamiento de la demodicosis en animales domésticos o ganado, conteniendo la formulación del 0,02 al 8 % (m/m) de moxidectina así como del 1 al 20 % (m/m) de neonicotinoide y aplicándose en una cantidad de 0,1 a 20 ml a una pequeña parte de la superficie corporal del animal que va a tratarse, pudiendo utilizarse los principios activos moxidectina y neonicotinoide, siempre que sea aplicable, también en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, no utilizándose los principios activos en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable.

3. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, conteniendo la formulación imidaclorpid como neonicotinoide.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el fármaco es un fármaco de unción dorsal puntual.

5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento de la demodicosis en perros.