

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 602**

51 Int. Cl.:

A01N 27/00 (2006.01)

A01N 37/02 (2006.01)

A01P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2014** **PCT/PL2014/000090**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016** **WO16018164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2014** **E 14761711 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 3174391**

54 Título: **Composición de dispersión líquida libre de siloxano que comprende isopropilmiristato e isohexadecano para combatir ectoparásitos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2020

73 Titular/es:

ICB PHARMA SPÓLKA JAWNA (100.0%)
Tomasz Swietoslawski, Pawel Swietoslawski, ul.
Mozdierzowców 6a
43-602 Jaworzno, PL

72 Inventor/es:

SWIETOSLAWSKI, JANUSZ;
GAWRON, ANNA y
LISZKA, DAWID

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 749 602 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

Composición de dispersión líquida libre de siloxano que comprende isopropilmiristato e isohexadecano para combatir ectoparásitos

- 5 La presente invención se refiere a una composición líquida de dispersión ectoparasitocida para combatir ectoparásitos. La invención también se refiere a un método y al uso de dicha composición líquida de dispersión ectoparasitocida para combatir ectoparásitos en plantas. La invención también se refiere a composiciones ectoparasitocidas que se usa para combatir ectoparásitos en seres humanos o animales.

Antecedentes de la invención

Se conocen diversas composiciones de dispersión del estado de la técnica.

- 10 La solicitud US 2012/0029025 A1, por ejemplo, describe una composición pesticida puntual para animales, específicamente mamíferos, incluidos perros y gatos, cuya composición comprende una combinación de componentes activos que son parasitariamente efectivos contra una variedad de insectos y plagas, y en una formulación conveniente para la aplicación local en la piel del animal, preferiblemente localizada en un área de superficie pequeña. Tal tratamiento puntual se puede aplicar al animal en porciones más pequeñas, manteniendo al mismo tiempo la eficacia del tratamiento en toda la superficie del cuerpo del animal.

- 15 Las composiciones de dispersión también se usan para el tratamiento de la pediculosis (una infestación por piojos) en seres humanos, donde actúan como portadoras de una sustancia insecticida tal como el extracto de piretro o piretroides sintéticos como la permetrina o un insecticida organofosforado como el malatión. Un tratamiento alternativo se basa en la acción física que actúa a través de la inmovilización y el bloqueo mecánico del aparato respiratorio del piojo. Una ventaja de un tratamiento de este tipo es que los ectoparásitos son prácticamente incapaces de desarrollar resistencia evolutivamente contra el tratamiento y, a diferencia de los insecticidas tradicionales que con frecuencia son aún más peligrosos que la pediculosis en sí, dicho tratamiento no tiene efectos tóxicos para los seres humanos.

- 20 Las composiciones ectoparasitocidas más populares de este tipo se basan en siliconas tales como siloxanos lineales (por ejemplo, el documento GB 1.604.853), siloxanos cíclicos (por ejemplo, el documento EP 0191543), sus mezclas (por ejemplo, el documento EP 1.215.965) o mezclas con siloxanos cíclicos con vitamina E (por ejemplo, el documento WO 2010/031584) o con ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo (por ejemplo, los documentos US 6.663.876 y US 8.178.116) o con palmitato de isopropilo (por ejemplo, el documento US 2013/0072455). Sin embargo, las composiciones a base de silicona son desventajosas desde el punto de vista de la salud del cabello, ya que forman capas de silicona sobre los tallos del cabello. Tales capas a su vez evitan que penetren en los tallos del cabello ingredientes hidratantes, aceites esenciales, proteínas y otros agentes de nutrición, lo que acaba debilitando el cabello.
- 25 Una gran cantidad de productos de silicona también puede provocar la acumulación de capas de silicona que eventualmente pueden causar que los tallos del cabello se quiebren. Finalmente, se requiere un champú y/o limpiador de sulfato para eliminar dicha capa de silicona de los cabellos. Sin embargo, esto también hace que el cabello se seque y/o se torne propenso a quebrarse y algunas personas pueden ser alérgicas a los champús y/o limpiadores de sulfato.

- 30 La solicitud de patente internacional WO 00/72814 describe una composición para eliminar ectoparásitos del cabello que comprende un agente emoliente (como por ejemplo un éster de estearato) y parafinas seleccionadas de parafinas C₁₀₋₁₈, preferiblemente isododecano o isohexadecano.

- 35 Un número relativamente menor de composiciones ectoparasitocidas no a base de silicona para el tratamiento de la pediculosis también se conoce en el estado de la técnica. Las publicaciones de patentes US 4.147.800 y WO 2005/027636 (Ejemplo 4) describen composiciones que contienen éster de ácido graso con alcohol isopropílico que pueden provocar reacciones adversas tales como irritación en los ojos y un efecto desagradable de frío en la piel cuando se usa en animales, especialmente en gatos. La publicación US 4.147.800 describe propiedades de eliminación del miristato de isopropilo en diferentes concentraciones: una concentración superior al 80 % en peso proporciona el 100 % de mortalidad de piojos adultos, mientras que una concentración inferior al 70 % en peso proporciona una mortalidad inferior al 20 %. El documento US 4.147.800 no dice nada sobre la eficacia contra las liendres de los piojos.

- 40 La publicación US 2013/0018016 A1 describe una composición para matar ectoparásitos y/o sus huevos que comprende al menos un disolvente orgánico no polar, volátil a temperatura ambiente, de 1 a 10 % en peso, en base a la composición total, de al menos un agente de dispersión y de 35 a 65 % en peso, en base a la composición total, de al menos un polisiloxano que tiene una viscosidad mayor a 90 cSt. Como agente de dispersión, las composiciones descritas en el documento US 2013/0018016 A1 pueden contener triglicéridos de cadena media, aceite de coco, aceite de almendra de palma, aceite de babasú, aceite de jojoba, cera de jojoba, isononanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de etilhexilo y caprilcaprato de cocoilo.

- 45 La solicitud de patente internacional WO 2013/140367 describe una composición para el tratamiento de la pediculosis humana o animal que incluye al menos un primer principio activo que tiene propiedades filmogénicas y que está diseñado para cubrir, al menos parcialmente, al menos un parásito responsable de dicha pediculosis, para evitar que

este último respire, caracterizándose dicha composición porque dicho al menos un principio activo está encapsulado en al menos un glóbulo cuyo tamaño está diseñado para permitir que dicho glóbulo penetre en los orificios de respiración de dicho al menos un parásito y sus huevos.

Las composiciones de dispersión también se usan en cosmética. La publicación CN 102836094 A, por ejemplo, describe un aceite esencial cosmético para el cuidado de la piel, autopreparado como una microemulsión del tipo aceite en agua, que comprende al menos un polímero específico, al menos un aceite vegetal, al menos un ácido graso saturado C₁₂-C₂₀ o ácido graso insaturado, al menos un éster de alcohol monohidroxilado C₂-C₆ de ácido láurico, éteres de al menos un alcohol monohidroxilado C₁₂-C₁₈ o alcohol poli(dihídrico) o modificados con éster alifático C₁-C₁₈. El aceite esencial cosmético para el cuidado de la piel autopreparado tiene las características de apariencia clara y transparente, uniformidad y buena estabilidad. El aceite esencial se usa como material base y se mezcla con agua, un medio que contenga agua o con sustancias de alcoholes de acuerdo con diferentes proporciones para formar inmediatamente los cosméticos, tales como cremas hidratantes, cremas para masajes, limpiadores, emulsiones de mascarillas faciales o lociones desmaquillantes y es un precursor cosmético simple, instantáneo y multifuncional que el consumidor prepara por sí mismo. La crema preparada tiene las características de buen rendimiento de adherencia, buena propiedad de dispersión sobre la piel, buena permeabilidad en la piel, no deja sensación grasosa y tiene una buena propiedad hidratante.

También se pueden encontrar varios ejemplos de composiciones de dispersión en la agricultura y la horticultura. La publicación de patente US 4626274 A, por ejemplo, describe una combinación de un herbicida conocido tal como urea, éster de ácido carboxílico, aminoácido, modificado con ácido benzoico, benzonitrilo, modificado con fenol, éter difenílico, carbamato, ácido fenoxialcanocarboxílico, triazina, triazinona, triazinediona, heterociclo, modificado con dipiridilo o benzosulfonamida, con un agente de dispersión sintético tal como un aceite de silicona, éster de ácido graso o alcohol graso, por ejemplo miristato de isopropilo, metamitron, ametrídion o metabenzotiazuran. Tal combinación hace que este herbicida conocido sea más efectivo. La publicación de patente CN 101642093 A describe un disolvente pesticida botánico, en particular un disolvente pesticida que presenta aceite vegetal y codisolvente como materias primas. Dicho disolvente contiene de 85 % a 100 % de aceite vegetal y de 0 % a 15 % de codisolvente en porcentaje en peso; el aceite vegetal es al menos uno de estos: éster metílico del aceite de *Jatropha curcas* y aceite de *Jatropha curcas*. El codisolvente es al menos uno de estos: isopropanol, glicol, N-metilpirrolidona, N-etil pirrolidona, N-octilpirrolidona y azona. El disolvente pesticida botánico descrito tiene una buena permeabilidad de dispersión y es adecuado para preparar diversos tipos de ingredientes para pesticidas tales como insecticida, acaricida, bactericida, herbicida y regulador del crecimiento vegetal.

Por lo tanto, la expresión "composición de dispersión" tal como se usa en el contexto de la presente solicitud significa una composición que, después de aplicarse en una pequeña cantidad en algún punto de una superficie, y en particular sobre la cubierta vegetal o la piel de un animal, incluida la piel humana, es capaz de dispersarse sobre la superficie alrededor de ese punto, en particular como una capa delgada que tiene un área de superficie significativamente mayor que el área del punto.

El objeto de la presente invención ha sido proporcionar una composición de dispersión que presente propiedades de dispersión superiores a las composiciones conocidas del estado de la técnica. Tal composición podría aplicarse a su vez para una administración eficiente de diversas sustancias, incluidas varias sustancias activas, sobre la superficie del huésped sobre el que se aplica.

Otro objeto de la presente invención ha sido proporcionar una composición de dispersión que pueda usarse en un tratamiento ectoparasiticida eficiente en medicina humana y veterinaria, así como para combatir ectoparásitos en entornos agrícolas, hortícolas y/o jardines.

Compendio de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición líquida de dispersión ectoparasiticida para combatir ectoparásitos, caracterizada porque comprende miristato de isopropilo (que constituye un éster emoliente) e isohexadecano, en donde la relación en peso entre miristato de isopropilo e isohexadecano está comprendida entre 1:9 y 7:3, y no comprende compuestos de siloxano.

Los inventores trabajaron para mejorar las características de dispersión de composiciones líquidas conocidas, en particular las aplicadas a la piel y/o al pelo de mamíferos. Durante los ensayos de varias combinaciones de emolientes (en particular, emolientes cosméticos) usados como portadores de diferentes agentes ectoparasiticidas activos conocidos, se descubrió inesperadamente que la combinación de miristato de isopropilo e isohexadecano presenta un sorprendente efecto sinérgico con respecto a su valor de dispersión. Esto, a su vez, permite una dosis de aplicación de aproximadamente 2 a 10 veces menores en comparación con las composiciones de dispersión conocidas como se describirá más adelante (véase la Tabla I).

El isohexadecano (CAS N.º 60908-77-2) es un hidrocarburo de cadena ramificada con 16 átomos. El isohexadecano también se usa comúnmente como emoliente, agente acondicionador de la piel y disolvente en productos para el cuidado personal sustancialmente densos tales como cremas, máscaras, lápices labiales, etc. Debido a la alta temperatura de ebullición del isohexadecano de aproximadamente 240 °C, no produce un efecto desagradable de frío

en la piel que es una desventaja de las composiciones ectoparasiticidas conocidas cuando se usa en animales, especialmente en gatos.

Además, la composición de la presente invención no contiene silicona. Por lo tanto, es relativamente fácil de retirar de la superficie sobre la que se ha dispersado y puede emplearse con éxito como portador de diversas sustancias activas, en particular en medicina humana y veterinaria, en ambientes agrícolas, hortícolas y/o jardines, en cosméticos, así como en el control de plagas, incluido el control de insectos y roedores.

Preferiblemente, la composición comprende al menos un tensioactivo, preferiblemente en una cantidad de hasta 10 % en peso.

Los tensioactivos facilitan la eliminación por lavado de la composición sobre la superficie cubierta, como el cabello y el cuero cabelludo, creando una emulsión de aceite en agua. Los tensioactivos preferidos son tensioactivos aprobados para su uso en productos cosméticos. Los tensioactivos más preferidos son: oleato de sorbitol de polietilenglicol (40), hidroxistearato de polietilenglicol (30), oleato de sorbitol de polietilenglicol (20) o 1,2-octanediol (caprilglicol).

La composición de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en un portador, fragancia, insecticida, regulador de crecimiento de insectos farmacéuticamente inertes o cosméticamente aceptables, tal como (S)-metopreno o piriproxifeno y/o aduicta tal como permetrina, d-fenotrina o aceites esenciales.

También se ha descubierto que la composición de la presente invención se puede usar sola como una formulación insecticida para controlar ectoparásitos en mamíferos, en particular como un tipo puntual o por vertido.

La presente invención también proporciona un método para combatir ectoparásitos en una planta que comprende aplicar tópicamente sobre la planta, una cantidad eficaz de la composición líquida de dispersión ectoparasitica como se definió anteriormente. Preferiblemente, dichos ectoparásitos se seleccionan del grupo que incluye: piojos, garrapatas y pulgas.

La presente invención también proporciona la composición líquida de dispersión ectoparasitica como se definió anteriormente para su uso con el fin de combatir ectoparásitos en humanos o animales en donde la composición se aplica tópicamente al ser humano o animal. Preferiblemente, dichos ectoparásitos se seleccionan del grupo que incluye: piojos, garrapatas y pulgas.

La mayoría de los invertebrados respiran usando un sistema respiratorio abierto mediante el intercambio de gases a través de aberturas en la superficie del cuerpo. El sistema generalmente está compuesto por espiráculos, tráqueas y traqueolas, tubos internos ramificados que se extienden desde estos orificios y entregan oxígeno directamente a cada una de las células del animal. Además, muchas especies de insectos tienen espiráculos provistos de aparatos valvulares de cierre hermético activo que evitan la pérdida de agua del interior del cuerpo del insecto. El insecto toma oxígeno mientras está activo y se liberan pequeñas cantidades de dióxido de carbono cuando el insecto está en reposo.

La composición de acuerdo con la presente invención forma una matriz molecular tridimensional en todo el cuerpo de un ectoparásito, lo que da como resultado la inmovilización del ectoparásito.

Además, se ha descubierto que, debido a una tensión superficial muy baja, la composición penetra notablemente bien en la superficie del ectoparásito, incluido el interior de los espiráculos, tráqueas que generalmente están protegidas por cilias y otras estructuras que evitan la entrada de impurezas. Después de la penetración, también se inmovilizan los aparatos valvulares. Si se inmoviliza una válvula en un estado cerrado, entonces la tráquea espiráculo ya no recibe oxígeno y el tejido del insecto conectado con la tráquea espiráculo se necrosa. Por otro lado, una válvula inmovilizada en estado abierto conduce a la deshidratación del insecto.

Por lo tanto, la invención proporciona la composición definida anteriormente, sola o comprendiendo al menos un agente adicional para su uso en medicina humana y veterinaria.

Finalmente, la invención proporciona la composición definida anteriormente comprendiendo al menos un agente adicional cosméticamente aceptable para su uso en cosmética, así como la composición definida anteriormente comprendiendo al menos un agente de control de plagas para el control de insectos y roedores. Los expertos en la técnica conocen varias sustancias activas adicionales que pueden usarse para estos fines.

Cuando se usa como portador para otros agentes que tienen actividad tóxica contra plagas, incluidos los ectoparásitos, la composición de dispersión de la presente invención también proporciona efectos sinérgicos:

- mejora los efectos de un agente tóxico al cambiar el "perfil de exposición", así como al aumentar la eficiencia mediante un mecanismo de acción adicional, lo que resulta en una suma sinérgica de la acción de los agentes de control de plagas con los efectos de la composición sola (por ejemplo, acción neurotóxica y acción mecánica);
- aumenta el potencial proliferativo (recubrimiento de la superficie) de un agente tóxico usado en la mezcla con la composición de dispersión de la invención, proporcionando una excelente penetración de la superficie rociada con

la composición, lo cual es importante en particular para combatir especies que habitan en lugares de difícil acceso, tales como por ejemplo chinches o polillas comunes;

- emulsiona hidrocarburos específicos que constituyen componentes de la cutícula que cubre el cuerpo de un insecto; el daño de esta cubierta protectora cerosa externa continua también produce un cambio en el "perfil de exposición" de un insecto, de modo que el insecto es más susceptible a la acción del agente tóxico que penetra dentro del insecto en mayor concentración;
- inmoviliza un insecto y lo expone permanentemente a la influencia del agente tóxico (si lo hay) y la composición sola.

Descripción detallada de la invención

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede emplear, usando la descripción anterior, la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, las siguientes realizaciones y ensayos específicos preferidos deben interpretarse como meramente ilustrativos y no limitativos del resto de la descripción de ninguna manera.

Ejemplo 1

Se ha preparado una composición de la presente invención que contiene:

- miristato de isopropilo (IPM) en una cantidad del 50 % en peso;
- isohexadecano en la cantidad de 48 % en peso;
- oleato de sorbitol y polioxietileno (40) en una cantidad del 1,8 % en peso; y
- fragancia en la cantidad de 0,2 % en peso.

Ensayos de dispersión

Se llevaron a cabo los siguientes ensayos para medir y comparar las propiedades de dispersión de la composición preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 (N) con miristato de isopropilo (IPM) y éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), conocidos a partir del estado de la técnica, como agentes de dispersión. Todas las composiciones actuaron como portadoras de una sustancia insecticida activa: aceite de clavo (un repelente de insectos), S-metopreno (pesticida bioquímico que interfiere con el ciclo de vida de un insecto y evita que alcance la madurez o la reproducción) o Etofenprox (insecticida neurotóxico, que perturba el sistema nervioso del insecto).

La Tabla I muestra que los resultados de estos ensayos se realizaron aplicando una gota de 5 µl de la composición en el medio de una placa de vidrio a 25 °C. El área (S) de la superficie (cm²) cubierta por la composición se midió después de 30 minutos. Como un indicador de dispersión alternativo, también se podría emplear el Factor de Dispersión de la Piel Emoliente según lo definido por Croda (Croda DS-128, Emollient Skin Spreading Factor (1998)).

Tabla I. Propiedades de dispersión de composiciones que actúan como portadoras de sustancias activas

N.º de comp.	Ingredientes principales (fracción en volumen [%] o fracción en masa [% en peso])	S [cm ²] 5 ul/30 min superficie de vidrio
1.	Aceite de clavo (20 %) + IPM (80 %)	0,6
2.	Aceite de clavo (20 %) + DGME (80 %)	0,6
3.	Aceite de clavo (20 %) + N (80 %)	12,0
4.	S-metopreno (10 %) + IPM (90 %)	0,6
5.	S-metopreno (10 %) + DGME (90 %)	0,7
6.	S-metopreno (10 %) + N (90 %)	22,0
7.	Etofenprox (40 % en peso) + IPM (60 % en peso)	0,6
8.	Etofenprox (40 % en peso) + DGME (60 % en peso)	0,5
9.	Etofenprox (40 % en peso) + N (60 % en peso)	7,0
10.	IPM (100 % en peso)	0,6
11.	DGME (100 % en peso)	0,6

Los resultados del ensayo en la Tabla I indican claramente excelentes características de dispersión de la composición de la presente invención que en cada caso aumentó significativamente el área disponible para la administración de una sustancia activa.

Se llevaron a cabo los siguientes ensayos para medir y comparar las propiedades de dispersión de la composición preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 con las composiciones ectoparasiticidas conocidas en el estado de la técnica.

Al igual que en los ensayos anteriores, se aplicó una gota de 5 µl de la composición en el medio de una placa de vidrio a 25 °C. El área de la superficie (cm²) cubierta por la composición se midió después de 30 minutos.

Tabla II. Propiedades de dispersión de la composición de acuerdo con la invención en comparación con las composiciones ectoparasitcidas conocidas (tratamiento de la pediculosis)

Composición (Fabricante/Distribuidor)	Ingredientes principales (fracción en volumen [%] o fracción en masa [% en peso])	S [cm ²] 5 µl/30 min superficie de vidrio
Composición de la invención (Ejemplo 1)	IPM (50 % en peso) + isohexadecano (48 % en peso)	46,6
Nyda spray (Siroscan)	Dimeticona (92 %)	3,5
Loción Hedrin dimeticona al 4 % (Thornton & Ross)	ciclotmeticona D5 (96 %) + dimeticona (4 %)	2,8
Loción Hedrin Treat&Go (Thornton & Ross)	Octano-1,2-diol + PEG-6 glicéridos caprílicos/cápricos + H ₂ O	2,3
Spray Hedrin Treat&Go (Thornton & Ross)	Octano-1,2-diol + PEG-6 glicéridos caprílicos/cápricos + H ₂ O	2,0
Spray en gel Hedrin Once (Solpharm)	Dimeticona + copolímero de PEG/PPG dimeticona + SiO ₂	1,3
Lyclear spray (Chefaro)	aceite mineral + dimeticona	1,3
Paranit (Medgenix)	Tensioactivo de aceite mineral	0,3

5

Los resultados del ensayo en la Tabla II también indican claramente excelentes características de dispersión de la composición de acuerdo con la presente invención.

Ensayos ectoparasitcidas

10 Durante una investigación adicional, los inventores realizaron ensayos de las propiedades ectoparasitcidas de la composición de acuerdo con la presente invención sola (es decir, sin agente ectoparasitcida activo adicional).

Ensayos ectoparasitcidas contra las liendres de piojos del cuerpo

15 Se obtuvieron liendres de piojo del cuerpo al proporcionar piojos adultos de reproducción activa con un sustrato de nylon de malla estrecha, en lugar del sustrato de paño de algodón normal, durante un período de 48 horas. Al final de este período, se eliminaron los insectos y la gasa se cortó en trozos más pequeños de tamaño apropiado. Las pequeñas piezas de gasa se asignaron aleatoriamente a placas de Petri de plástico antes del ensayo.

Luego, se masajeó cada cuadrado de gasa con liendres (4 cm²) con una dosis que contenía aproximadamente 5 ml de la composición del ensayo. Esto se realizó en la gasa seca para que los productos se pudieran usar puros y se pudieran masajear. Tanto el producto como el control se dejaron en la gasa durante el tiempo de exposición asignado de 60 minutos.

20 Luego, se incubaron cuadrados de gasa con las liendres en condiciones de mantenimiento normales (30 ± 2 °C y 50 ± 15 % de humedad relativa) durante el resto del período de ensayo. Al final del período de exposición, se enjuagaron los insectos y la gasa para la composición de acuerdo con la presente invención usando 500 ml de agua corriente tibia (35 °C) vertida a través de los cuadrados de gasa. Luego, se secaron con toallitas húmedas de uso médico y se incubaron en condiciones de mantenimiento normales en placas de Petri de plástico limpias del tamaño apropiado hasta que se registraron los resultados. Se aplicó el mismo procedimiento de ensayo para el ejemplo comparativo.

30 Se lavaron con champú las gasas de ensayo de spray en gel Hedrin Once con liendres usando un champú de lavado frecuente en una proporción de 1:14. Luego, se enjuagaron usando 500 ml de agua corriente tibia (35 °C) vertida a través de los cuadrados de gasa. Luego, se secaron con toallitas húmedas de uso médico y se incubaron en condiciones de mantenimiento normales en placas de Petri de plástico limpias del tamaño apropiado hasta que se registraron los resultados.

Después de eliminar por lavado los tratamientos, se incubaron las liendres a 25 °C y 75 % de humedad relativa (HR) hasta que todas las liendres no afectadas eclosionaron entre 10 y 14 días después del ensayo. Se observó el estado de desarrollo de las liendres.

35 Los resultados del ensayos se enumeran en la Tabla III, en donde se ha calculado el ectoparasitcida usando las siguientes categorías de desarrollo de las liendres con respecto al grado de penetración del insecticida:

"Eclosionado": liendres de piojo que no han sido penetradas por el insecticida, por lo tanto, el embrión dentro de la liendre se desarrolló y eclosionó normalmente.

"Medio eclosionado": liendres penetradas por una pequeña cantidad de insecticida, pero insuficiente como para matar

al insecto emergente antes de la eclosión; o el insecto emergente absorbió una cantidad suficiente de insecticida desde el exterior del caparazón de la liendre como para matarla, pero solo después de que emergió parcialmente del caparazón.

5 "Muerto": liendres en las que el embrión aparentemente completó su desarrollo pero no ha emergido del caparazón, así como liendres que absorbieron una cantidad suficiente de insecticida dentro de las capas externas del caparazón entre las membranas coriónicas que rodean el embrión y la parte superior del caparazón, de modo que el insecto murió durante la eclosión, pero antes de que fuera capaz de levantar la parte superior del caparazón.

10 "Sin desarrollo": liendres que no se desarrollaron correctamente o no se desarrollaron en absoluto. Esto podría identificarse porque en el momento del ensayo, los embriones jóvenes parecen amorfos dentro del caparazón transparente. Cuando el embrión en desarrollo tiene aproximadamente 48 horas, comienza a desarrollar una pequeña mancha pigmentada en el extremo del caparazón. Este punto se desarrollará para convertirse en el ojo del piojo y se conoce como "mancha ocular". Si un material tóxico es capaz de ingresar al caparazón de la liendre y penetrar en la membrana coriónica, puede matar al embrión joven antes de que se haya desarrollado hasta el punto de mostrar la mancha ocular. En algunos casos, el embrión puede desarrollarse solo hasta el punto de mostrar una mancha ocular, pero en estos casos la mancha está deformada o incluso puede estar en el extremo incorrecto del caparazón.

15 Se ha calculado el porcentaje de mortalidad usando la fórmula:

$$\text{Mortalidad} = (\text{Medio eclosionado} + \text{Muerto} + \text{Sin desarrollo}) / (\text{N.º de liendres en una muestra})$$

Tabla III. Propiedades ectoparasitcidas de la composición de acuerdo con la invención frente a liendres de piojos del cuerpo en comparación con el spray en gel Hedrin Once y control de agua

Formulación	N.º de la muestra	N.º de liendres en una muestra	Liendres				Mortalidad [%]
			Eclosionado	Medio eclosionado	Muerto	Sin desarrollo	
Agua (control)	1.	119	101	1	2	15	
	2.	118	114	1	1	2	
	3.	97	70	4	2	21	
Total:		334	285	6	5	38	14,67
Composición de la invención (Ejemplo 1)	1	115	0	0	8	107	
	2	99	0	0	1	98	
	3	131	0	0	6	125	
Total:		345	0	0	15	330	100,00
Spray en gel Hedrin Once (Solpharm)	1	111	1	0	0	110	
	2	106	1	0	0	105	
	3	106	2	0	0	104	
Total:		323	4	0	0	319	98,76

20 Como se ilustra en la Tabla III, la composición de acuerdo con la presente invención por sí sola fue inesperadamente la más efectiva (100 % de mortalidad) para matar liendres de piojos después de una exposición de 60 minutos en comparación con el spray en gel Hedrin (98,76 % de mortalidad) y un control de agua (14,67 % de mortalidad).

Ensayos ectoparasitcidas contra piojos adultos

25 Se obtuvieron piojos de la cabeza, *Pediculus capitis*, de voluntarios individuales. En cada día de ensayo, se evaluaron una vez todas las muestras. Para cada uno de los ensayos realizados en el mismo día, se obtuvieron todos los piojos del mismo paciente individual, por lo que hubo una consistencia interna dentro de un lote de réplicas de ensayo. Como solo se realizó un ensayo replicado de formulación en un día cualquiera, podría haber alguna variación entre los ensayos realizados en días diferentes. Sin embargo, esto habría representado la variación normal de piojos de la cabeza que probablemente se encuentre en la comunidad y cualquier variación de respuesta sería representativa del rango de respuesta que probablemente se encuentre en el uso del consumidor.

Los piojos se recolectaron usando peines para piojos de plástico y se transportaron al laboratorio dentro de las 2 horas. Los piojos se contaron en lotes provistos de cuadrados de gasa de nylon como un sustrato sobre el cual mantenerlos, y se asignó cada lote a una placa de Petri de plástico marcada de 55 mm.

35 Para el procedimiento de ensayo, se vertió una alícuota de aproximadamente 5-10 ml de la formulación en la base de una placa de Petri de plástico limpia de 55 mm. Se sumergió la gasa con los piojos en el fluido durante 10 segundos, tiempo durante el cual la gasa se giró al menos dos veces para garantizar la eliminación de las burbujas de aire. Una vez retirada del líquido, se escurrió ligeramente la gasa con los insectos para eliminar el exceso de líquido y se llevaron nuevamente a una placa de Petri marcada de 5,5 mm. Se repitió el mismo procedimiento para los otros cuadrados de

gasa replicados en ese lote.

Luego, se incubaron cuadrados de gasa con los piojos en condiciones normales de mantenimiento ($30 \pm 2^\circ\text{C}$ y $50 \pm 15\%$ de humedad relativa) durante el resto del período de ensayo.

5 Al final del período de exposición de 60 minutos, se lavaron los insectos y la gasa con agua y luego, se dejaron durante otros tres minutos. Luego, se lavaron nuevamente usando un champú de tocador suave, una parte de champú diluido con catorce partes de agua (FWS 1:15), después de lo cual se enjuagaron con 500 ml de agua corriente tibia (35°C) vertida a través de los cuadrados de gasa. Luego, se secaron con toallitas húmedas de uso médico y se incubaron en condiciones normales de mantenimiento en placas de Petri de plástico limpio del tamaño apropiado hasta que se registraron los resultados.

10 Los resultados de los ensayos se enumeran en la Tabla IV, en donde se ha calculado la actividad ectoparasitocida usando las siguientes categorías de piojos:

"Inmóvil": el piojo no muestra signos de movimiento; presumiblemente está muerto.

15 "Moribundo": el piojo retiene algo de movimiento en el momento en que se registran los resultados; tales movimientos pueden ir desde la inmovilidad física completa, con pequeños movimientos intestinales observables, pasando por pequeños movimientos en las extremidades, antenas u otros apéndices, hasta insectos que son casi capaces de desplazarse pero que carecen de coordinación suficiente, por lo que podrían considerarse incapaces de sobrevivir; los piojos en esta categoría también se clasificaron en la mortalidad general como no efectivamente vivos.

"Vivo": el piojo parece desplazarse normalmente y se espera, dada la oportunidad de alimentarse, que pueda vivir normalmente.

20 Tabla IV. Propiedades ectoparasitocidas de la composición de acuerdo con la invención frente a piojos adultos

Formulación	Réplica	Total	Lecturas durante la noche después de la eliminación por lavado			Mortalidad [%]
			Vivo	Moribundo	Inmóvil	
Composición de la invención (Ejemplo 1)	1	15	0	0	15	100
	2	15	0	0	15	100
Agua (control)	1	15	15	0	0	0
	2	15	15	0	0	0

25 Tal como se ilustra en la Tabla IV, la composición de acuerdo con la presente invención por sí sola produce 100 % de eficacia contra los piojos en etapas de desarrollo mixtas en comparación con el control de agua. La lectura durante la noche después de 60 minutos de exposición muestra un 100 % de mortalidad para las dos réplicas de ensayo con los controles todos vivos.

Ejemplo 2

Se ha preparado una composición de la presente invención para combatir las garrapatas de mamíferos que contiene:

- miristato de isopropilo (IPM) en una cantidad del 3,5 % en peso;
- isohexadecano en la cantidad de 1,5 % en peso; y
- 30 - 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC-134A) en una cantidad del 95 % en peso como agente de pulverización.

35 Se ha rociado la composición directamente sobre garrapatas adheridas a la piel de un perro. Las garrapatas fueron paralizadas por la composición y simultáneamente cubiertas por la película que contenía IPM e isohexadecano diseminado sobre sus cuerpos. Se retiraron las garrapatas paralizadas de la piel con unas pinzas. Las garrapatas eliminadas estaban muertas, sin efecto de recuperación observado (100 % de mortalidad). La composición de control positivo preparada de acuerdo con las enseñanzas de la publicación US 4.834.967 (Ejemplo 1, un refrigerante en aerosol de hidrocarburo halogenado) mostró más del 20 % de recuperación después del tratamiento.

Ejemplo 3

Se ha preparado una composición puntual de la presente invención con regulador de crecimiento de insectos (IGR) para el control de pulgas en gatos, que contiene:

- 40 - miristato de isopropilo (IPM) en una cantidad del 30,8 % en peso;
- isohexadecano en la cantidad de 68 % en peso;

- hidroxistearato de polietilenglicol (30) (como tensioactivo) en una cantidad del 0,2 % en peso; y
- piriproxifeno (como regulador del crecimiento de insectos) en una cantidad del 1 % en peso.

La composición se aplicó en una dosis de 0,5 ml sobre la piel de un gato y no proporcionó ninguna reacción adversa basada en el efecto refrescante o pegajoso (se extiende fácilmente y no deja la piel grasosa ni pegajosa).

- 5 Como resultará obvio para los expertos en la técnica, todas las composiciones de la presente invención pueden convertirse convenientemente en una forma de dosificación adecuada junto con al menos un excipiente o adyuvante y, si es apropiado, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales. Por lo tanto, las siguientes formas de dosificación son meramente ilustrativas y no limitan el resto de la descripción de ninguna manera.

Ejemplo A - Ampollas

- 10 Se cargó la composición preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 en ampollas y se las selló en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 20 ml de la composición. Las ampollas se pueden usar para un tratamiento de pediculosis puntual o por vertido.

Ejemplo B - Aerosol

- 15 Se cargó la composición preparada de acuerdo con Ejemplo 1 en un recipiente a presión con un propelente adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano de propano-butano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). Dicha unidad de dosificación puede estar provista adicionalmente de una válvula para suministrar una cantidad predeterminada.

Ejemplo C - Spray

- 20 Se cargó la composición preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 en un recipiente de un pulverizador de bombeado manual provisto de una boquilla.

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida de dispersión ectoparasitcida para combatir ectoparásitos, caracterizada por que comprende miristato de isopropilo e isohexadecano, en donde la relación en peso entre miristato de isopropilo e isohexadecano está comprendida entre 1:9 y 7:3, y no comprende compuestos de siloxano.
- 5 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, además, al menos un tensioactivo, preferiblemente en una cantidad de hasta 10 % en peso.
3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende, además, al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en un portador, fragancia, insecticida, regulador de crecimiento de insectos farmacéuticamente inertes o cosméticamente aceptables, tal como (S)-metopreno o piriproxifeno y/o adulticida tal como permetrina, d-fenotrina o aceites esenciales.
- 10 4. Un método para combatir ectoparásitos en una planta que comprende aplicar tópicamente a la planta una cantidad efectiva de la composición líquida de dispersión ectoparasitcida definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. La composición líquida de dispersión ectoparasitcida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso para combatir ectoparásitos en humanos o animales en donde la composición se aplica tópicamente al ser humano o animal.
- 15 6. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los ectoparásitos son piojos, garrapatas y pulgas.
7. La composición líquida de dispersión ectoparasitcida para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los ectoparásitos son piojos, garrapatas y pulgas.
- 20 8. La composición líquida de dispersión ectoparasitcida para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el uso es en medicina humana y veterinaria.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos un agente adicional cosméticamente aceptable.
- 25 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos un agente de control de plagas para control de insectos y roedores.