

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 760**

51 Int. Cl.:

A01N 47/38 (2006.01)

A01N 25/02 (2006.01)

A01P 7/00 (2006.01)

A01N 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2007 E 13175358 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 2687093**

54 Título: **Formulaciones para administración tópica local que contienen indoxacarb**

30 Prioridad:

01.09.2006 US 841846 P

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

10.05.2021

73 Titular/es:

**FMC CORPORATION (100.0%)
FMC Tower at Cira Center South, 2929 Walnut
Street
Philadelphia, PA 19104, US**

72 Inventor/es:

**GUERINO, FRANK;
FREEHAUF, KEITH, ALAN;
SARGENT, ROGER, MERVYN;
O'NEIL, PETER, ANDREW;
SIMMONS, ROBERT, D. y
WANG, CHEN-CHAO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 823 760 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 para administración tópica local que contienen indoxacarb

Antecedentes de la invención

Frecuentemente los animales son susceptibles de infestaciones por ectoparásitos (por ejemplo, moscas y piojos) e infecciones por endoparásitos (por ejemplo, filarias y lombrices intestinales). Los animales domésticos, como perros y gatos, se infestan frecuentemente por uno o más de los siguientes ectoparásitos: pulgas del gato y del perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, etc.), garrapatas (*Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyona* spp., etc.), y ácaros (*Demodex* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*, etc.).

Las pulgas son un problema particular porque no sólo afectan negativamente a la salud del hombre y los animales, sino que también originan una gran tensión psicológica. Además, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales, como tenia del perro (*Dypilidium caninum*), incluido el hombre.

Igualmente, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del hombre y los animales. Sin embargo, el problema más serio asociado a las garrapatas es que son vectores de agentes patógenos, agentes que causan enfermedades tanto en el hombre como en los animales. Las enfermedades principales que causan las garrapatas incluyen la borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesi* sp.) y rickettsiosis (conocida también como fiebre manchada de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el hospedador. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el hospedador. Además, los ácaros son particularmente difíciles de combatir puesto que muy pocas sustancias activas actúan sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.

Igualmente, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones parasitarias. Por ejemplo, el ganado vacuno es afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy prevalente entre animales de granja es la garrapata del género *Boophilus*, especialmente *B. microplus* (garrapata del ganado vacuno), *B. decoloratus* y *B. anulatus*. Las garrapatas, como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar porque viven en los pastos donde apacientan los animales de granja. Otros parásitos importantes del ganado vacuno incluyen moscas que producen myiasis, como *Dermatobia hominis* (conocida también como Berne en Brasil) y *Cochlyomyia hominivorax* (gusano roscado), cuyas larvas infestan el tejido del animal hospedador. Adicionalmente, las especies *Lucilia sericata* (mosca verde botella) y *Lucilia cuprina* (el daño causado por esta mosca se conoce comúnmente como picadura de moscarda en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica) son causas importantes de myiasis en ovejas. Insectos cuyo estado adulto constituye el parásito incluyen: *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos), piojos como *Linognathus vilulii*, etc. y ácaros como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y en la técnica son bien conocidos otros parásitos que son perjudiciales para el hombre y los animales. Estos parásitos incluyen, por ejemplo, larvas migratorias de dípteros, como *Hypoderma* spp. y *Oestrus ovis*.

Se ha intentado el control de ectoparásitos en animales domésticos usando collares de pulgas que contienen diversos insecticidas. Sin embargo, los ectoparásitos continúan presentes en la proximidad general del animal, como en el domicilio del propietario de la mascota. La erradicación de ectoparásitos en el entorno del animal es difícil salvo que el entorno esté recubierto permanentemente de una sustancia insecticida, en cuyo caso la toxicidad y reinfestación son problemáticas. Por lo tanto, existe en la técnica la necesidad de agentes persistentes y eficaces para erradicar ectoparásitos en un animal doméstico y reducir la periodicidad y el coste de agentes contra ectoparásitos, en los que dichos agentes deben ser adecuados para su almacenamiento y aplicación y presentar un riesgo insignificante para dichos animales domésticos y su entorno.

La patente de los Estados Unidos número 5.462.938 describe nuevas composiciones artropodocidas y métodos relativos a oxadiazinilcarboxanilidas que tienen eficacia contra plagas domésticas, foliares y agrónomas y no agrónomas presentes en los terrenos. Un compuesto descrito en la citada patente, (S)-metil 7-cloro-2,5-dihidro-2-[[metoxicarbonil][4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazina-4a(3H)-carboxilato (nombre común Indoxacarb o DPX-KN128) ha sido registrado por la EPA como plaguicida "de riesgo reducido", código químico 067710, número CAS 173584-44-6 [solicitud de patente de los Estados Unidos PC 067710 (isómero S)]. El artículo publicado en British Journal of Pharmacology (2001), 132, 587-595, doi 10.1038/sj.bjp.0703853, titulado "Indoxacarb an Oxadiazine Insecticide, Blocks Insect Neuronal Sodium Channels", describe un estudio que investiga el modo de acción del Indoxacarb como inhibidor de los canales neuronales de sodio en *Periplaneta Americana*. El artículo publicado en Research Disclosure número 39.786, mayo de 1997, titulado "Mixtures of Arthropodocides and Fungicides" describe el uso del Indoxacarb combinado con otros artropodocidas, y formulaciones de plaguicidas aplicadas en el terreno o en el aire para el tratamiento y protección de plantas contra plagas de artrópodos. La patente de los Estados Unidos número 6.395.765 B1 se refiere a composiciones para el tratamiento y protección de plagas parasitarias en animales domésticos que utilizan aplicación tópica a una región localizada del cuerpo del animal doméstico.

Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición y un método para control de ectoparásitos en un animal doméstico, incluida la erradicación de ectoparásitos en un animal doméstico, por disminuir el número de

5 ectoparásitos en un animal doméstico y/o prevenir la infestación por ectoparásitos en un animal doméstico. La composición de la invención es una formulación tópica local para recubrir o para verter que comprende una cantidad ectoparasitariamente eficaz de Indoxacab, un excipiente veterinariamente aceptable, y un plaguicida adicional. La composición de Indoxacab es al menos 100 g/L. El excipiente veterinariamente aceptable comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un éter de glicol y un acetato de alquilo. El plaguicida adicional es permetrina.

La composición se puede utilizar en un método que incluye aplicar tópicamente a una región o regiones localizadas que tienen un área superficial acumulada menor o igual que el 10% del área superficial total del animal doméstico una cantidad ectoparasitariamente eficaz de la formulación tópica de la invención.

10 La composición se puede utilizar en un método para control de la infestación por ectoparásitos en un animal doméstico, que comprende aplicar a una región o regiones localizadas que tienen un área superficial menor o igual que el 10% del área superficial total del animal doméstico una cantidad ectoparasitariamente eficaz de la formulación tópica local de la invención que comprende opcionalmente además un inhibidor de la cristalización.

Se describen disolventes, inhibidores de la cristalización, modos de aplicación y dosis preferidas en dichas formulaciones.

15 **Descripción detallada de la invención**

Además, cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro se da como un intervalo, intervalo preferido o una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, ha de entenderse como una descripción específica de todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite de intervalo superior o valor preferido y cualquier límite de intervalo inferior o valor preferido, independientemente de si los intervalos se dan a conocer por separado. Cuando se menciona un intervalo de valores numéricos en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, se pretende que el intervalo incluya sus puntos finales y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención se limite a los valores específicos mencionados al definir un intervalo.

25 El solicitante ha encontrado que es posible controlar eficazmente la infestación de animales domésticos por ectoparásitos usando un tipo específico de formulación de indoxacarb como se define en la reivindicación 1 que se puede aplicar a una región o regiones localizadas que tienen un área superficial menor o igual que el 10% del área superficial total del animal doméstico. Las formulaciones son especialmente ventajosas para animales en situaciones en las que es difícil o requiere mucho tiempo tratar todos los animales por vía oral o inyectable. Por lo tanto, la presente invención proporciona formulaciones tópicas como se define en la reivindicación 1 útiles para control de ectoparásitos. El solicitante ha encontrado que ciertas formulaciones tópicas de indoxacarb son sorprendentemente eficaces y persistentes.

Las realizaciones preferidas de la invención incluyen las siguientes:

35 Realización 1. Una formulación tópica local para recubrir o para verter para control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende una cantidad ectoparasitariamente eficaz de indoxacarb, un excipiente veterinariamente aceptable, y un plaguicida adicional, en la que la concentración de indoxacarb es por lo menos 100 g/L, en la que dicho excipiente veterinariamente aceptable comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un éter de glicol y un acetato de alquilo, y en la que el plaguicida adicional es permetrina.

Realización 2. La formulación de la Realización 1, en la que dicho ectoparásito es un artrópodo.

Realización 3. La formulación de la Realización 2, en la que dicho artrópodo es un insecto.

40 Realización 4. La formulación de la Realización 3, en la que dicho insecto es una pulga, mosca o piojo.

Realización 5. La formulación de la Realización 2, en la que dicho artrópodo es un arácnido.

Realización 6. La formulación de la Realización 1, en la que la concentración de indoxacarb en dicha formulación es por lo menos 200 g/L.

45 Realización 7. La formulación de la Realización 1, en la que la concentración de indoxacarb en dicha formulación es por lo menos 150 g/L.

Realización 9. La formulación de la Realización 1, en la que dicho excipiente veterinariamente aceptable comprende además uno o más de un inhibidor de cristalización, adyuvante, codisolvente, colorante, tensioactivo, aceite extensor, antioxidante, estabilizador frente a la luz o adherente.

Realización 10. La formulación de la Realización 1, en la que dicho disolvente comprende un éter de glicol.

50 Realización 11. La formulación de la Realización 10, en la que dicho éter de glicol comprende monometil éter de dipropilenglicol.

Realización 12. La formulación de la Realización 1, en la que dicho disolvente comprende un acetato de etilo.

Realización 13. La formulación de la Realización 12, en la que dicho acetato de etilo es acetoacetato de etilo.

Realización 14. La formulación de la Realización 9, en la que dicho inhibidor de la cristalización es triacetina.

Realización 15. La formulación de la Realización 1, en la que dicho animal doméstico es un mamífero.

5 Realización 16. La formulación de la Realización 15, en la que dicho mamífero es un canino o felino.

La formulación de la invención se puede aplicar tópicamente a una región localizada que tiene un área superficial menor o igual que el 10% del área superficial total de un animal doméstico para el control de ectoparásitos en dicho animal doméstico.

10 Preferiblemente, dicha región localizada tiene un área superficial menor o igual que el 5% del área superficial total de dicho animal doméstico.

Preferiblemente, dicho animal doméstico es un canino o felino, y dicha región localizada de dicho canino o felino es menor que 10 cm².

15 Preferiblemente, la formulación mantiene la eficacia persistente sobre dicho animal doméstico en la medida en que se produzca una disminución de la eficacia no menor del 5% dentro de un mes después de la aplicación de dicha formulación.

Preferiblemente, la formulación mantiene la eficacia persistente sobre dicho animal doméstico en la medida en que se produzca una disminución de la eficacia no menor que el 5% después de 1 lavado con una solución acuosa de dicho animal doméstico.

20 Realización 30. La formulación de las Realizaciones 1, 4, 6, 9, 14, o 16 para su uso en un método para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende aplicar tópicamente a una región localizada que tiene un área superficial menor o igual que el 10% del área superficial total de dicho animal doméstico una cantidad ectoparasitariamente eficaz de la formulación.

Definiciones

Se proporcionan las siguientes definiciones relativas a la presente descripción.

25 En la presente memoria, el término "control de ectoparásitos en un animal doméstico" incluye la erradicación de ectoparásitos en un animal doméstico por disminuir el número de ectoparásitos en un animal doméstico y/o prevenir la infestación de un animal doméstico por ectoparásitos.

30 En la presente memoria, el término "animal doméstico" incluye cualquier animal doméstico mantenido por el hombre como animal de compañía, mascota, animal de trabajo o ganado, usado para alimentación, abrigo, cuero, lana u otro producto animal, o como animal que se encuentra asociado con el hombre, de modo que el control de ectoparásitos en dicho animal sea aceptable. Animales domésticos comunes en los que la presente invención puede ser particularmente útil incluyen, vacas, caballos, asnos, cerdos, camellos, aves, perros, gatos, ciervos, ovejas, o cabras.

35 En la presente memoria, el término "ectoparásitos" incluye parásitos en cualquier fase de su vida, incluidos huevos, larvas o formas adultas, que viven sobre la piel del cuerpo de un animal. Ectoparásitos comunes que son problemáticos en animales domésticos incluyen, por ejemplo, pulgas, piojos, garrapatas y ácaros.

Frecuentemente son de particular interés ectoparásitos artrópodos de mamíferos y aves. Ejemplos de artrópodos incluyen los resumidos en la siguiente tabla A:

Tabla A

Resumen taxonómico de plagas de artrópodos importantes

<u>Subtipo</u>	<u>Clase</u>	<u>Orden</u>	<u>Ejemplos</u>
<i>Trilobites</i> <i>Cheliceratae</i> <i>helicera</i> y <i>pedipalps</i>			
	<i>Merostomata</i>		
	<i>Arachnida</i>		
		<i>Araneae</i> <i>Scorpioionida</i> <i>Acari</i>	Arañas, Escorpiones, Ácaros y garrapatas

Uniramia

Chilopoda
Diplopoda
Pauropoda

Ciempiés Milpiés Miriápodos de
cuerpo blando

Insecta

Hymenoptera *Lepidoptera*

Abejas, avispas polillas, mariposas

Hoptera *Diptera* *Hemiptera*
Coleoptera

Saltamontes Moscas Chinches
Escarabajos

Por lo tanto, las plagas de insectos incluyen, por ejemplo, insectos que pican, como moscas y mosquitos, ácaros, garrapatas, piojos, pulgas, chinches, gusanos parásitos, etc.

5 Los insectos que pican incluyen, por ejemplo, larvas de dípteros migratorios como *Hypoderma* spp. en el ganado bovino, *Gastrophilus* en caballos y *Cuterebra* en roedores, así como moscas y mosquitos de todos los tipos. Por ejemplo, las moscas adultas chupadoras de sangre incluyen la mosca de los cuernos o *Haematobia irritans*, la mosca de los caballos o *Tabanus* spp., la mosca de los establos o *Stomoxys calcitrans*, la mosca negra o *Chrysops* spp., la mosca piojo o *Melophagus ovinus*, la mosca tse-tse o *Glossina* spp. Larvas de moscas parásitas incluyen, por ejemplo, el moscardón (*Oestrus ovis* y *Cuterebra* spp.), la moscarda azul o *Phaenicia* spp. y el gusano lanudo. Los mosquitos incluyen, por ejemplo, *Culex* spp. *Anopheles* spp. y *Aedes* spp.

10 Los ácaros incluyen *Mesostigmata* spp., por ejemplo, mesostigmátidos como el ácaro de las gallinas, *Dermanyssus gallinae*; ácaros del prurito o de la roña, como *Sarcoptidae* spp., *Sarcoptes scabiei*; ácaros de la sarna como *Psoroptidae* spp., incluidos *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*; niguas, por ejemplo, *Trombiculidae* spp., por ejemplo, la nigua de Norteamérica, *Trombicula alfreddugesi*.

15 Las garrapatas incluyen, por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando, incluidas *Argasidae* spp., por ejemplo, *Argas* spp., y *Ornithodoros* spp.; garrapatas de cuerpo duro incluidas incluidas *Ixodidae* spp., por ejemplo, *Rhipicephalus sanguineus* y *Boophilus* spp.

Los piojos incluyen, por ejemplo, piojos chupadores, por ejemplo *Menopon* spp. y *Bovicola* spp.; piojos picadores, por ejemplo, *Haematopinus* spp. *Linognathus* spp. y *Solenopotes* spp.

20 Las pulgas incluyen, por ejemplo, la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp., como la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*); y *Pulex* spp., como la pulga humana (*Pulex irritans*).

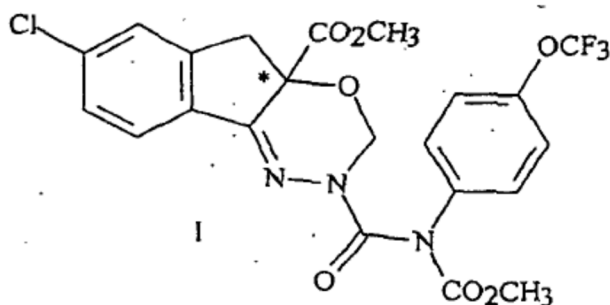
Las chinches verdaderas incluyen, por ejemplo, *Cimicidae*, por ejemplo, la pulga común de las camas (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp, incluidas pulgas triatomídes conocidas también como pulgas besadoras, por ejemplo, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma* spp.

25 Generalmente, las moscas, pulgas, piojos, mosquitos, ácaros, garrapatas y helmintos causan pérdidas enormes en los sectores del ganado y animales de compañía. Los parásitos artrópodos también son una molestia para el hombre y pueden incluir organismos vectores que causan enfermedades en el hombre y en animales.

30 En la técnica se conocen otras numerosas plagas de artrópodos y ectoparásitos y también se contempla que estén controladas por la formulación de la presente invención. Estas plagas se enumeran con gran detalle en MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY de D. S. Kettle, publicada por John Wiley & Sons, Nueva York y Toronto; CONTROL OF ARTHROPODES PESTS OF LIVESTOCK: A REVIEW OF TECHNOLOGY, de R. O. Drummand, J. E. George y S. E. Kunz, publicada por CRC Press, Boca Raton, Florida.

35 En la presente memoria, una "cantidad ectoparasitariamente eficaz" es una cantidad eficaz para erradicar ectoparásitos en un animal doméstico, disminuir el número de ectoparásitos en un animal doméstico y/o prevenir la infestación de dicho animal por un ectoparásito.

En la presente memoria, el término "indoxacarb" o DPX-KN128 o la designación KN128 se refiere al isómero S de fórmula I

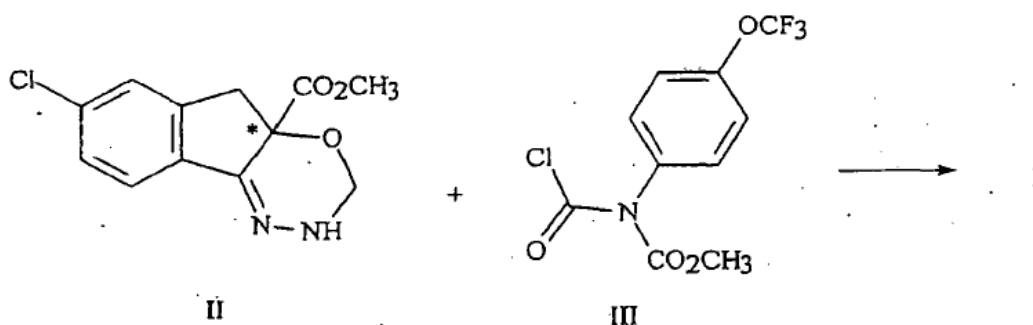


en la que * representa un centro ópticamente activo.

El nombre químico sistemático del indoxacarb es (S)-metil-7-cloro-2,5-dihidro-2-[[metoxicarbonil][4-(trifluorometoxi)-fenil]amino]carbonil]indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazina-4a(3H)-carboxilato. El isómero R de fórmula I o (R)-metil-7-cloro-2,5-dihidro-2-[[metoxicarbonil][4-(trifluorometoxi)-fenil]amino]carbonil]indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazina-4a(3H)-carboxilato no tiene actividad insecticida. El documento WO 99/63825 describe el uso de diversas mezclas del isómero S activo y e isómero R inactivo así como el isómero S sustancialmente puro. DuPont ha designado DPX-KN128 al isómero S y DPX-KN127 al isómero R y en esta memoria se usará esta nomenclatura por conveniencia. El indoxacarb o DPX-KN128 ha sido registrado en el CAS con el número 173584-44-6.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de los métodos descritos en los documentos WO 92/11249, WO 95/29171 y WO 98/05656 y mostrados en esquema 1.

Esquema 1



En la presente memoria, una "formulación tópica local" es una formulación fluida que se puede aplicar externamente a menos o igual que el 10% del área superficial total de un animal. En la presente memoria se puede definir la "formulación tópica local" como "la formulación de la presente invención". La formulación tópica local puede ser un fluido (incluidas suspensiones acuosas) y es una formulación para verter o formulación para recubrir. En la presente memoria, una formulación para "administración tópica local" es una formulación fluida como se define en la reivindicación 1, que incluye una cantidad de Indoxacarb y un excipiente veterinariamente aceptable que sea eficaz para erradicar ectoparásitos en un animal doméstico, disminuir el número de ectoparásitos en un animal doméstico y/o prevenir la infestación de un animal doméstico por ectoparásitos cuando se aplica a menos o igual que el 10% del área superficial total de un animal doméstico. En la presente memoria se puede definir la "formulación tópica local" como "la formulación de la presente invención". En algunas realizaciones preferidas, la formulación tópica puede incluir un inhibidor de la cristalización. Una "formulación fluida" incluye formulaciones para verter o formulaciones para recubrir que pueden estar en forma de soluciones, emulsiones (aceite en agua o agua en aceite), suspoemulsiones, microemulsiones, suspensiones (acuosas o no acuosas), aceites, cremas y pomadas. La "formulación fluida" puede estar ya lista para su uso o puede requerir una preparación, como dilución con agua antes de su uso.

En la presente memoria, el término "eficacia persistente" significa que una formulación de la presente invención mantiene la capacidad de controlar ectoparásitos (esto es, erradicar ectoparásitos en un animal doméstico, disminuir el número de ectoparásitos en animal doméstico y/o prevenir la infestación en un animal doméstico) durante un tiempo especificado de tiempo o condiciones, por ejemplo, durante un número de lavados acuosos, o durante un número dado de días, semanas o meses. En algunas realizaciones, la eficacia es suficientemente persistente de modo que se observa una disminución de la eficacia de no más del 20%, el 10% o el 5% después de un único tratamiento. En este

contexto, el término “eficacia” se refiere a la capacidad de una formulación de controlar una infestación por ectoparásitos.

5 En la presente memoria, los términos “para recubrir” y “para verter” se refieren a formulaciones que se pueden aplicar a una región o regiones localizadas de un animal que tienen un área superficial acumulada menor o igual que el 10% del área superficial total del animal, y también se refieren al método de aplicar una composición a un área superficial localizada de un animal, en el que el área o áreas acumuladas citadas comprenden menos o igual que el 10% del área superficial total del animal.

10 En la presente memoria, el término “veterinariamente aceptable” se refiere a ingredientes, composiciones y métodos de tratamiento que no causen reacciones adversas significativas en o sobre un animal doméstico y que adicionalmente no presenten peligro de toxicidad humana ni de reacciones adversas en el entorno circundante de dicho animal en situaciones en las que el hombre pueda estar expuesto a dicho entorno.

15 En la presente memoria, el término “excipiente veterinariamente aceptable” se refiere a todos los ingredientes presentes en una composición de la invención, excepto el indoxacarb y cualquier plaguicida adicional. Ejemplos de ingredientes o compuestos que pueden estar comprendidos en el excipiente veterinariamente aceptable incluyen disolventes, inhibidores de la cristalización, antioxidantes, adyuvantes, codisolventes, colorantes, tensioactivos, aceites, estabilizadores frente a la luz, adherentes, agentes de suspensión, propelentes, agentes de volumen e intensificadores de fragancias o agentes de enmascaramiento. En las formulaciones ahora reivindicadas, el excipiente veterinariamente aceptable comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un éter de glicol o un acetato de alquilo.

20 En la presente memoria, las palabras “comprende(n) o “que comprende(n)” son frases de transición abiertas que significan la inclusión de los elementos enumerados pero que no excluyen necesariamente otros elementos no enumerados.

Las frases “consiste(n)” o “que consiste(n) en” son una transición que significa la exclusión de todos los elementos citados con la excepción de sólo trazas pequeñas de impurezas.

25 Métodos y Formulaciones Diseñadas para Ectoparásitos de Animales Domésticos

La formulación de la presente invención se puede usar en un método para controlar la infestación por ectoparásitos en un animal doméstico (por ejemplo, eliminación y/o prevención de infestaciones por ectoparásitos tales como pulgas adultas o garrapatas.) El método puede incluir aplicar tópicamente a una región localizada de la piel del animal, que tiene un área superficial menor o igual que el 10% del área superficial total del animal doméstico, una cantidad ectoparasitariamente eficaz de la formulación de la invención.

30 Las formulaciones de la presente invención se denominan formulaciones “para verter” y “para recubrir”. Además de la aplicación de las formulaciones de la invención sobre la superficie de regiones sanas o normales de la piel de animales domésticos, dichas regiones localizadas también pueden incluir o comprender totalmente una herida en la capa dérmica, como un corte o una zona dolorosa. Por lo tanto la presente invención también es útil para tratar la infección de una herida por ectoparásitos.

35 La formulación se puede aplicar a una única región localizada igual o menor que el 10%, el 5% o el 2% del área superficial total del animal. o aplicar a una combinación de dos o más regiones o áreas localizadas de la piel de un animal doméstico que, juntas, comprenden menos del 10%, el 5% o el 2% del área superficial total del animal. Sin estar limitado por ningún mecanismo particular de acción, se cree que el ingrediente activo indoxacarb se difunde después de la aplicación tópica localizada más allá de la región localizada proporcionando control de ectoparásitos sobre todo el cuerpo del animal doméstico o sobre una porción significativa del cuerpo del animal doméstico. Las formulaciones de la presente invención son adecuadas para su aplicación sobre un único punto o región de la piel usando aplicaciones “para recubrir” o “para verter” sobre la piel del animal. Especialmente para perros y gatos, esta aplicación se puede localizar sobre un área superficial igual o menor que 10 cm², especialmente entre 5 y 10 cm².

40 Preferiblemente, la formulación se aplica en uno o más puntos a lo largo del lomo del animal. Por ejemplo, para volúmenes de dosificación bajos será adecuado un único punto entre las paletillas; sin embargo, para volúmenes de dosificación altos se recomiendan varias localizaciones a lo largo del lomo.

45 Las formulaciones pueden ser particularmente ventajosas debido a su eficacia, persistencia y apariencia agradable del pelaje del animal después de la aplicación y secado porque dichas formulaciones preferidas han sido diseñadas para minimizar o eliminar la cristalización sobre el pelaje y mantener la apariencia cosmética del recubrimiento sin adherencia o apariencia adherente, incluso cuando están presentes concentraciones altas de material activo. Por lo tanto, en otro aspecto, el excipiente veterinariamente aceptable comprende además un inhibidor de la cristalización. En la presente memoria, inhibidor de la cristalización es una sustancia que minimiza la formación de cristales visibles de indoxacarb o de precipitados de indoxacarb y/o de otros agentes plaguicidas de la formulación después de aplicarla al animal. Los posibles compuestos para uso como inhibidores de la cristalización se pueden valorar usando ensayos conocidos comúnmente en la técnica. Por ejemplo, el o los posibles inhibidores de la cristalización se pueden añadir a indoxacarb o a un disolvente veterinariamente aceptable en un portaobjetos de vidrio a 20°C en 24 horas, después de lo cual se observa la composición a simple vista para determinar si se han formado cristales. Alternativamente, se

puede aplicar a un animal doméstico a temperatura ambiente una formulación tópica que incluye un posible compuesto, después de lo cual se observa al animal a simple vista para determinar si se han formado cristales.

Ejemplos de inhibidores de la cristalización incluyen: triacetina, poli(vinilpirrolidona), poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, -ésteres de sorbitol polietoxilados, lecitina, derivados acrílicos como metacrilatos y otros, tensioactivos aniónicos como estearatos de metales alcalinos, especialmente de sodio, potasio o amonio, estearato cálcico, estearato de trietanolamina, abietato sódico, alquilsulfatos, especialmente laurilsulfato sódico y cetilsulfato sódico, dodecylbencenosulfonato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico, ácidos grasos, especialmente los derivados de aceite de copra, tensioactivos catiónicos como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ en la que los radicales R son radicales de hidrocarburos hidroxilados opcionalmente e Y^- es un anión de un ácido fuerte, como aniones haluro, sulfato y sulfonato; entre los que se encuentra el bromuro de cetiltrimetilamonio; las sales de aminas de fórmula $N^+R'R''R'''$ en las que los radicales R son radicales de hidrocarburos hidroxilados opcionalmente; entre los que se encuentra el hidrocloreto de octadecilamina; tensioactivos no iónicos, como ésteres de sorbitol polietoxilados opcionalmente, en particular Polisorbato 80, alquil éteres polietoxilados; estearato de polietilenglicol, derivados polietoxilados de aceite de ricino, ésteres de poligliceroles, alcoholes grasos polietoxilados, ácidos grasos polietoxilados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; tensioactivos anfóteros como compuestos de laurilbetaína sustituidos, o preferiblemente una mezcla de por lo menos dos de estos compuestos.

El inhibidor de la cristalización puede estar presente en cualquier proporción y concentración apropiadas para que sea eficaz en inhibir la cristalización de la dosis particular de indoxacarb presente en la formulación seleccionada. Se puede usar una combinación de inhibidores de la cristalización. En algunas realizaciones, la proporción de inhibidor(es) de la cristalización presentes es 1 a 60% (peso/volumen) (p/v), 5 a 50% (p/v) o 10 a 40% (p/v). Por lo tanto, en las realizaciones más preferidas, una vez depositada, la formulación se difunde sobre el cuerpo del animal y después se seca sin cristalizar o modificar la apariencia (en particular ausencia de depósito blanquecino o apariencia de polvo) o la sensación del pelaje o piel del animal.

Las formulaciones preferidas son suficientemente persistentes en cuanto a eficacia de modo que reducen la eficacia y el coste asociados con la administración de la formulación al animal doméstico. En algunos casos, la formulación se aplica no más de dos veces por semana, no más de una vez por semana, no más de una vez por mes o no más de una vez cada tres meses. Por lo tanto, ciertas formulaciones de la presente invención mantienen una eficacia persistente durante por lo menos 48 horas, 1 semana, 1 mes, 2 meses o, en algunos casos, hasta 3 meses. Las formulaciones también pueden ser suficientemente persistentes para soportar el lavado del animal doméstico con una solución acuosa (por ejemplo, jabón y agua). Por lo tanto, la formulación puede mantener una eficacia persistente después de por lo menos uno o incluso cinco lavados con una solución acuosa.

Una diversidad de ectoparásitos puede ser el objetivo usando formulaciones de la presente invención. En algunas realizaciones, los ectoparásitos son pulgas, moscas o piojos, incluidos huevos de pulgas, larvas de pulgas, huevos de moscas o larvas de moscas. Cuando las formulaciones de la presente invención han sido diseñadas para reprimir huevos de pulgas, larvas de pulgas, huevos de moscas o larvas de moscas, se rompe el ciclo de vida de las pulgas y/o moscas por lo que se reduce presiones medioambientales de la población. Para los fines de la presente invención, el término "pulga" se refiere a todas las especies habituales o accidentales de pulgas parásitas del orden *Siphonaptera* y en particular del género *Ctenocephalides*, en particular la pulga del gato (*C. felis*), pulga del perro (*C. canis*), pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*) y pulga del hombre (*Pulex irritans*).

Cualquier animal doméstico apropiado puede ser tratado con las formulaciones de la presente invención en situaciones en las que sea deseable el control de ectoparásitos en dicho animal o en el entorno de dicho animal. En ciertas realizaciones preferidas, el animal doméstico es un mamífero, como vacas, caballos, asnos, cerdos, aves, camellos, perros, gatos, ciervos, ovejas o cabras.

La formulación tópica local se puede preparar simplemente mezclando los constituyentes antes definidos o, en casos en los que el excipiente es una emulsión o suspensión, será necesario un mezclado intenso u homogeneización y, en los casos en los que esté presente el indoxacarb (DPX-KN128) en forma sólida (suspensiones, suspoemulsiones) se requerirá trituración para reducir el tamaño de partículas del indoxacarb (DPX-KN128). A los expertos en la técnica serán evidentes métodos de preparación de las formulaciones debido a la naturaleza química definida químicamente del indoxacarb y de los ingredientes preferidos de las formulaciones reivindicadas. Por ejemplo, se puede mezclar el material activo en el disolvente veterinariamente aceptable y añadir después los otros componentes del excipiente veterinariamente aceptable, o se puede constituir el excipiente veterinariamente aceptable de modo que comprenda todos los ingredientes de la formulación excepto el indoxacarb y añadir después a la composición del excipiente veterinariamente aceptable el indoxacarb (y el plaguicida adicional).

En algunas realizaciones, un componente adicional del excipiente puede ser un antioxidante. Antioxidantes útiles incluyen, por ejemplo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, etc.), galato de propilo y/o tocoferol o una mezcla de dos o de no más de dos de estos agentes.

Las formulaciones de la invención comprenden un plaguicida adicional que es la permetrina. En las formulaciones de la invención se pueden incluir además agentes plaguicidas adicionales. Plaguicidas útiles incluyen reguladores del

5 crecimiento de insectos, plaguicidas de ortofosfatos, plaguicidas de carbamatos, plaguicidas de organocloro, plaguicidas de piretrina, plaguicidas piretroides, plaguicidas de nicotina, plaguicidas neonicotinoides, plaguicidas que contienen cobre, agentes antihelmínticos, plaguicidas de bencimidazol, plaguicidas de salicilanilida, plaguicidas de fenoles sustituidos, plaguicidas de pirimidina y plaguicidas de imidazotiazol. Particularmente preferidos son insecticidas de formamida como amitraz, insecticidas de semicarbazona como metaflumazona y fenilpirazoles como fipronilo. El fipronilo ha sido descrito en las patentes de los Estados Unidos números 5.232.940, 6.096.329, 6.395.765 y 6.716.442.

10 En algunas realizaciones, el plaguicida de imidazotiazol es levamisol. El plaguicida de pirimidina puede ser pirantel. El plaguicida de fenol sustituido puede ser nitroxinilo. El plaguicida de salicilanilida puede ser closantel u oxiclozanida. El plaguicida de bencimidazol puede ser albendazol o triclabendazol. El agente antihelmíntico puede ser una lactona macrocíclica como una avermectina (por ejemplo, ivermectina) o una milbemicina (por ejemplo, moxidectina). El plaguicida de organofosfatos puede ser dicrotofos, terbufos, dimetoato, diazinón, disulfotón, triclorfón, azinfos-metil, clorpirifos, malatión, oxidemeton-metil, metamidofos, acefato, etilparatión, metilparatión, mevinfos, forato, carbofenitión, fosalón, naftalofós, o piraclorfos. El plaguicida de carbamatos puede ser carbarilo, carbofurano, aldicarb o carbofurano- El plaguicida piretroide puede ser aletrina, resmetrina, deltametrina o talometrina. El plaguicida que contiene cobre puede ser hidróxido de cobre (II) u oxicluro-sulfato de cobre (es decir, $(Cu_2Cl(OH)_3)$ mezclado con $(Cu_4(OH)_6(SO_4))$). El plaguicida nicotinoide puede ser dacloloprid, nitenpiram o dinotefurano.

20 El regulador del crecimiento de insectos puede ser un inhibidor de la síntesis de quitina o un mímico de la hormona del crecimiento juvenil. En ciertas realizaciones, el regulador del crecimiento de insectos puede ser azadiractino, diofenolano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractino, clorfluozuron, ciromazino, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, tebufenozida, teflufenozida, tebenenzurón y triflumurón-

25 Estos agentes plaguicidas adicionales pueden estar presentes en cantidades que optimicen la eficacia y persistencia de la formulación. Particularmente, estos agentes plaguicidas adicionales pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 80%. En una realización preferida, el agente plaguicida adicional de la formulación es permetrino, presente en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 75%.

30 Aunque la selección de un disolvente apropiado para el Indoxacarb puede ser un aspecto importante en la preparación de una formulación eficaz, persistente y cosméticamente deseable, en la presente invención es útil una diversidad de disolventes veterinariamente aceptables. El disolvente veterinariamente aceptable se selecciona del grupo que consiste un éter de glicol y un acetato de alquilo. En la presente memoria, un "disolvente veterinariamente aceptable" es un disolvente no tóxico cuando se aplica a un animal doméstico y capaz de solvatar suficientemente el indoxacarb formando una solución. Por ejemplo, los disolventes veterinariamente aceptables de la presente invención no causan erupción cutánea ni inflamación de la capa dérmica en un animal doméstico. Típicamente, el disolvente veterinariamente aceptable no arde fácilmente o, si arde, no se quema rápidamente. El disolvente veterinariamente aceptable también puede tener apariencia no grasienta después de aplicarlo al citado animal doméstico.

35 En algunas realizaciones, el disolvente veterinariamente aceptable tiene una constante dieléctrica entre 0 y 40, entre 0 y 20 o entre 0 y 10.

40 Ejemplos de disolventes veterinariamente aceptables incluyen monobutil éter de dietilenglicol, triacetato de glicerol, monometil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, benzoato de bencilo, monobutil éter de etilenglicol, lactato de etilo, monometil éter de dipropilenglicol, monobutil éter-acetato de etilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, acetoacetato de etilo, 2-pirrolidona, dimetilisorbido, diacetón-alcohol, alcohol tetrahidrofurílico, monometil éter de propilenglicol, etanol, carbonato de propileno, ftalato de dietilo, triacetato-heptilacetato de glicerol, caprilato/caprato de metilo, N,N-dimetilcaprilamida, acetato de pentilo, acetato de hexilo, acetato de ciclohexilo, diacetato de etilenglicol, acetato de metoxipropilo, alcohol furfúrico, ftalato de dibutilo, N-metilpirrolidinona, glicerolaldehído, 2,6-dimetil-4-heptanona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y ciclohexanona.

45 En la formulación de la invención, el excipiente comprende un disolvente veterinariamente aceptable del indoxacarb que es un glicol éter o un acetato de alquilo. En algunas realizaciones preferidas, el acetato de alquilo es acetoacetato de etilo. En ciertas realizaciones especialmente preferidas, el disolvente veterinariamente aceptable es acetoacetato de etilo o monometil éter de dipropilenglicol.

50 Algunas de las formulaciones de la presente invención también pueden incluir agentes adicionales, como adyuvantes, codisolventes, colorantes, tensoactivos, aceites extensores, antioxidantes, estabilizadores frente a la luz, agentes de suspensión, propelentes, agentes de volumen y/o adherentes. Los colorantes son cualquier colorante autorizado para su uso en animales y que pueda ser disuelto o puesto en suspensión. La selección y uso de dichos agentes adicionales para conseguir ciertas características deseables en formulaciones tópicas son bien conocidos en esta técnica.

55 Ejemplos de estabilizadores frente a la luz son sustancias de la clase de benzofenonas o el ácido novantisólico.

Ejemplos de adherentes son derivados de la celulosa, derivados del almidón, poliácridatos, poli(vinilpirrolidona) y polímeros naturales, como alginatos y gelatina.

- Los adyuvantes pueden incluir aceites extensores, como miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos y alcoholes grasos. Por ejemplo, las formulaciones para verter y para recubrir pueden comprender ventajosamente excipientes que ayuden a una distribución rápida sobre la superficie de la piel en el recubrimiento del animal hospedador y se denominan generalmente aceites extensores. Son adecuadas muchas combinaciones de aceite extensor/disolvente, por ejemplo, soluciones oleosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas, por ejemplo, soluciones en 2-octildodecanol o en alcohol oleílico; soluciones en ésteres monocarboxílicos, como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster oxálico del ácido láurico, éster oleílico del ácido oleico, éster decílico del ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres del ácido caproico con alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C₁₂–C₁₈; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico del ácido adípico, adipato de n-butilo o soluciones de ácidos alifáticos, por ejemplo, glicoles. También puede ser ventajoso que esté presente un dispersante conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-2-ona, acetona, propilenglicol y sus éteres y ésteres, propilenglicol y/o triglicéridos sintéticos.
- Las formulaciones de la presente invención pueden incluir además monolaurato de sorbitol, monometil éter de dipropilenglicol, trietanolamina, alcohol bencílico, alcohol isopropílico, y/o acetoacetato de etilo.
- Los tensioactivos aniónicos útiles incluyen estearatos alcalinos, en particular, estearato sódico, potásico o amónico; estearato cálcico, estearato de trietanolamina, abietato sódico, alquilsulfatos, n particular Laurilsulfato sódico y cetilsulfato sódico; dodecylbenzenosulfonato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico; ácidos grasos, en particular los derivados del aceite de coco.
- Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen sales solubles en agua de amonio cuaternario de fórmula N⁺R'R''R''' en la que los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte, como los aniones haluro, sulfato y sulfonato. Entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar está el bromuro de cetiltrimetilammonio.
- Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen sales de aminas de fórmula N⁺R'R''R''' en la que los radicales R son hidrógeno o radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados. Entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar está el hidrocloreto de octadecilamina.
- Los tensioactivos no iónicos útiles incluyen ésteres de sorbitol polioxietilenados, es particular polisorbato 80, alquil éteres polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los tensioactivos anfóteros útiles incluyen compuestos de betaína sustituidos con laurilo.
- La dosis y concentración de indoxacarb en las formulaciones de la presente invención se eligen para optimizar la eficacia y persistencia de las formulaciones. La concentración de Indoxacarb en la formulación es por lo menos 100 g/l, en algunas realizaciones es por lo menos 150 g/l o 200 g/l, o del 10 al 50% (p/v), del 10 al 35% (p/v) o 10 a 20% (p/v). En algunas realizaciones preferidas, la concentración es aproximadamente 200 g/l o 20% (p/v). En ciertas aplicaciones (por ejemplo, cuando el animal doméstico es una mascota), la concentración también se elige para minimizar una apariencia no deseable (por ejemplo, cristales blancos de indoxacarb) del animal después de la aplicación de la formulación. Típicamente la cantidad total de indoxacarb administrado al animal doméstico es 1 a 50, 2 a 25 o 5 a 15 mg por kg de peso corporal.
- En algunas realizaciones, la formulación se aplica al lomo del animal y en varios puntos a lo largo del lomo y se aplica a volúmenes bajos, como 5 a 20 ml por 100 kg o 10 ml por 100 kg. En algunas realizaciones, el volumen total es 10 a 150 ml por animal, a veces limitado a 50 ml. Por ejemplo, el volumen aplicado a gatos puede ser aproximadamente 0,3 a 1 ml para gatos, y de aproximadamente 0,5 a 5 ml para perros, según el peso del animal.
- En algunas realizaciones, el excipiente veterinariamente aceptable puede estar en forma de emulsión o de solución que se aplica a una región localizada de la piel del animal (por ejemplo, entre los dos hombros en aplicaciones del tipo de recubrir). Las formulaciones para ser vertidas o recubiertas se pueden preparar disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto activo en disolventes o mezclas de disolventes adecuados que sean tolerados por la piel. La formulación puede estar en forma de una solución estable a temperatura ambiente, lista para su uso, que se aplica tópicamente y localmente sobre el animal.
- Las emulsiones veterinariamente aceptables son del tipo agua en aceite o del tipo aceite en agua. Se preparan disolviendo el indoxacarb en la fase hidrófoba o en la fase hidrófila y homogeneizando esta fase con el disolvente de la otra fase con ayuda de emulsionantes adecuados y, si fuera necesario, de otros adyuvantes como colorantes, aceleradores de la absorción, conservantes, antioxidantes y/o sustancias que incrementen la viscosidad.
- Ejemplos de fase hidrófoba (aceites) incluyen aceites de parafina, aceites de silicona, aceites vegetales naturales como aceite de semillas de sésamo, aceite de almendras, aceite de ricino, triglicéridos sintéticos como diglicéridos del ácido caprílico/cáprico, mezclas de triglicéridos de ácidos grasos vegetales de longitud de cadena C₈–C₁₂ o con otros ácidos grasos naturales seleccionados específicamente, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados que también pueden contener grupos hidroxilo, y mono- y diglicéridos de ácidos grasos C₈–C₁₀. Otros ejemplos son ésteres de ácidos grasos, como estearato de etilo, adipato de di-n-butirilo, laurato de hexilo, pelargonato

de dipropilenglicol, ésteres de un ácido graso ramificado de longitud de cadena media con alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C₁₆–C₁₈, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres caprílicos/cápricos de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C₁₂–C₁₈, estearato de isopropilo, oleato de oleílo, oleato de decilo, oleato de etilo, lactato de etilo, ésteres de ácidos grasos céreos como ftalato de dibutilo y adipato de isopropilo, mezclas de ésteres relacionados con este último, y alcoholes grasos como 2.octildodecanol, alcohol cetilestearílico y alcohol oleílico.

Los disolventes de la fase hidrófila incluyen agua, alcoholes, propilenglicol, glicerol, sorbitol y sus mezclas. Los emulsionantes incluyen tensioactivos no iónicos, por ejemplo, aceite de ricino polioxietilado, monooleato de sorbitol polioxietilado, monoestearato de sorbitol, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietilo, alquilfenol poliglicol éteres; tensioactivos anfóteros como N-lauril-β-iminopropionato disódico o lecitina; tensioactivos aniónicos como laurilsulfato sódico, sulfatos de éteres de alcoholes grasos, la sal de monoetanolamina de ésteres ortofosfóricos de mono/dialquil éteres de poliglicoles; y tensioactivos catiónicos como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Las sustancias útiles que incrementan la viscosidad y sustancias útiles que estabilizan la emulsión incluyen carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa y del almidón, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábiga, poli(vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico), copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico, polietilenglicoles, ceras, sílice coloidal o mezclas de las sustancias mencionadas.

Ejemplos

Los materiales y métodos de la presente invención se ilustran más por los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se presentan para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

20 Ejemplo 1 (Referencia)

Estudio de respuesta a dosis en caninos contra pulgas usando administración tópica local de indoxacab que contiene dimetilisósorbido y monometil éter de propilenglicol

Se realizó un estudio de la eficacia de la infestación artificial longitudinal prospectiva no ciega por parásitos con un diseño totalmente al azar (de valoración y bloqueo basado en el tipo y recuento de pulgas del pretratamiento). Hubo 5 grupos de tratamiento de 6 perros cada uno y un grupo no tratado de control.

Treinta y tres (33) perros adultos (perros labradores Retriever y Terriers Jack Russell) se instalaron, examinaron clínicamente, identificaron y asignaron a las jaulas de estudio el día –7. Cada perro se infestó artificialmente con 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) el día –5 y de nuevo el día –2. El día –1 se contaron con el dedo pulgar todos los perros y se seleccionaron 30 perros para incluirlos en el estudio. Estos perros se repartieron al azar en 5 grupos similares de 6 animales basándose en el tipo y recuento de pulgas y los grupos se repartieron en jaulas de estudio. El día 0, los grupos B, C, D y E se trataron con una formulación de administración tópica local que contenía indoxacarb (DPX-K128) disuelto en una mezcla de dimetilisósorbido (DMI) y monometil éter de propilenglicol [90% de dimetilisósorbido (DMI) y 10% de monometil éter de propilenglicol (porcentajes en volumen)] para formar una concentración total de 75, 100, 125 o 150 g/l de indoxacarb (DPX-K128). El material de partida para preparar la formulación fue una mezcla de DPX-K128 y DPX-KN127 (el isómero R de fórmula I) y contenía 70,43% de indoxacarb (DPX-K128). Por lo tanto, por cada gramo de indoxacarb (DPX-K128) requerido se usaron 1,42 gramos de esta mezcla. La formulación se administró mediante aplicación por recubrimiento (esto es, aplicando en forma líquida a menos o igual del 10% del área superficial del animal) en la línea central del lomo a una dosis de 0,1 ml/kg. El grupo A no se trató (grupo de control). El grupo B se trató con una dosis de 7,5 mg/kg, el grupo C con una dosis de 10,0 mg/kg, el grupo D con una dosis de 12,5 mg/kg y el grupo E con una dosis de 15,0 mg/kg.

Se realizaron recuentos de pulgas a las 24 horas. Se realizaron recuentos de pulgas 48 horas después del tratamiento y todos los perros se trataron con comprimidos orales de Capstar® (Nitempyram; Novartis Animal Health) para eliminar todas las pulgas antes de la siguiente infestación. Los animales se volvieron a infestar con 100 pulgas adultas 7, 14, 21 y 28 días después del tratamiento. 24 horas después de cada infestación se realizaron recuentos de pulgas seguido de tratamiento con Capstar.

En las primeras 48 horas después del tratamiento, el grupo D (12,5 mg/kg) y el grupo E (15,0 mg/kg) mostraron una reducción de la infestación por pulgas de 99,0% y 100% a las 24 horas y una reducción de 100% y 99,4% a las 48 horas, respectivamente. El grupo B (7,5 mg/kg) y el grupo C (10,0 mg/kg) también mostraron excelente eficacia de reducción, consiguiendo ambos una reducción de 97,9% a las 24 horas y de 99,4% y 100% respectivamente a las 48 horas.

Los cuatro grupos mostraron excelente y persistente eficacia con una reducción de o próxima al 100% (en todos los casos igual o mayor que 99%) desde el recuento a las 48 horas hasta 29 días después del tratamiento.

Ejemplo 2 (Referencia)

Efecto del lavado sobre la persistencia

Al término del estudio descrito en el experimento 1 anterior, se realizó un estudio adicional del lavado usando seis perros del grupo E durante otras semanas más.

5 Durante el período de dos semanas, se lavaron los seis perros del grupo E dos veces por semana en un baño acuoso no insecticida mientras que los otros dos perros del grupo E no se lavaron y actuaron como controles. El día 43 después del tratamiento, se infestaron los 6 perros con 100 pulgas y después se valoró su capacidad de mantener la infestación por pulgas el día 44 mediante un recuento de pulgas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Número de perros	Grupo	Recuento de pulgas	Recuento medio del grupo
5	Tratado lavado	4	3
25	Tratado lavado	5	
35	Tratado lavado	1	
38	Tratado lavado	2	
19	Tratado no lavado	0	0
44	Tratado no lavado	0	

10 Estos resultados demuestran que todos los perros tenían recuentos bajos de pulgas y aún eran resistentes a mantener una infestación por pulgas, lo cual sugiere excelente persistencia a los 44 días incluso después de 4 lavados intensos en un baño acuoso con champú.

Ejemplo 3 (Referencia)

Estudio de eficacia en perros contra pulgas usando formulaciones de administración tópica local de 15 mg/kg de lodoxacarb

15 El estudio fue un estudio de eficacia clínica al azar longitudinal prospectiva no ciega, con grupos de 3 perros cada uno de los cuales recibió uno de 5 tratamientos; 4 tratamientos con la formulación de ensayo y un control negativo (sin tratamiento). Se clasificaron los animales basándose en el tipo y recuento de pulgas del pretratamiento y después se repartieron al azar en grupos de bloques. Se infestaron artificialmente los animales y se realizaron recuentos de parásitos de acuerdo con métodos estándar.

20 Se incorporaron al estudio el día -6 veinte (20) perros adultos (labradores Retriever y Terriers Jack Russell) y cada uno se infestó artificialmente con 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) el día -4. El día -1 se realizaron recuentos de pulgas y se seleccionaron 18 perros para incluirlos en el estudio. Se repartieron al azar los perros en 6 grupos similares de 3 animales basándose en el tipo y recuentos de pulgas y, los grupos se repartieron al azar en las jaulas de estudio. Se infestó de nuevo cada perro con 100 pulgas. El día -1 se realizaron de nuevo recuentos de pulgas en todos los perros. El día 0, se trataron los grupos B, C, D y E con una de las 4 formulaciones de administración tópica local de 25 15,0 mg/kg de indoxacarb (DPX-KN128) mostradas en la siguiente tabla 2. El material de partida para las formulaciones fue una mezcla 3:1 de DPX-KN128: DPX-KN127 sobre sílice. Este material contenía 56,2% de indoxacarb (DPX-KN128). Por lo tanto se usaron 1,78 miligramos de esta mezcla por cada miligramo de Indoxacarb (DPX-KN128) requerido. Se aplicaron las formulaciones en forma de dosis de recubrimiento desde la base del cuello hasta los hombros. El excipiente para los grupos B, C y D fue dimetilisosórbido (DMI) y el excipiente para el grupo E 30 contenía 40 g/l de poli(vinilpirrolidona), 47 g/l de aceite de ricino etoxilado y 33 g/l de etanol y se diluyó hasta el volumen requerido con 1-metil-2-pirrolidinona. El grupo A no fue tratado.

Tabla 2

Grupo	Dosis y formulación	Dosis en volumen (ml/kg)
A (control)	–	–
B	15,0 mg/kg indoxacarb	1,8 ml/15 kg
C	15,0 mg/kg indoxacarb 6,0 mg/kg (S)-metopreno	1,8 ml/15 kg
D	15,0 mg/kg indoxacarb 6,0 mg/kg (S)-metopreno 47,9 mg/kg permetrina	2,5 ml/15 kg
E	15,0 mg/kg indoxacarb	4,0 ml/15 kg

ES 2 823 760 T3

Se realizaron recuentos de pulgas 24 y 48 horas después del tratamiento. Se repitieron las infestaciones con pulgas 7, 14, 21, 28, 35 y 42 días después del tratamiento y se realizaron recuentos de pulgas 24 y 48 horas después de cada infestación.

- 5 El tratamiento con todas las formulaciones originó excelente control de las pulgas (reducción de o próxima al 100%) 44 días después del tratamiento con la excepción del grupo B, en el que se observó excelente control 37 días después del tratamiento. Estos resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

Reducción (%) de recuentos de pulgas comparados con recuentos contemporáneos de control

Grupo	24 horas	48 horas	8 días	9 días	15 días	16 días	22 días
B	77,4%	96,2%	94,3%	98,0%	100,0%	95,7%	100,0%
C	82,8%	98,7%	98,1%	100,0%	100,0%	100,0%	98,6%
D	98,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	99,3%
E	73,1%	97,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Grupo	23 días	29 días	30 días	36 días	37 días	43 días	44 días
B	99,2%	98,7%	98,0%	100,0%	100,0%	95,5%	100,0%
C	100,0%	100,0%	100,0%	99,1%	100,0%	99,0%	100,0%
D	100,0%	100,0%	100,0%	96,6%	98,9%	73,3%	85,4%
E	100,0%	100,0%	100,0%	98,3%	100,0%	96,0%	99,0%

- 10 Ejemplo 4 (Referencia)

Ejemplos de formulaciones

La tabla 4 proporciona un listado de ciertas formulaciones preparadas de administración tópica.

Tabla 4

Formulación número	Ingredientes	% (p/v)
1	Indoxacarb	10
	Monometil éter de dipropilenglicol	CS
2	Indoxacarb	10
	Miristato de isopropilo	2,0
	Span 20	2,0
	Monometil éter de dipropilenglicol	CS
3	Indoxacarb	10
	Acetato de monobutil éter de etilenglicol	CS
4	Indoxacarb	10
	Lactato de etilo	40
	Miristato de isopropilo	5,0
	Trietanolamina	0,02
	Alcohol isopropílico	CS
5	Indoxacarb	10

ES 2 823 760 T3

Formulación número	Ingredientes	% (p/v)
	Acetoacetato de etilo	50
	Miristato de isopropilo	5,0
	Trietanolamina	0,02
	Alcohol isopropílico	CS
6	Indoxacarb	20
	Triacetina	30
	Trietanolamina	0,02
	Acetoacetato de etilo	CS
7	Indoxacarb	20
	Triacetina	25
	Polisorbato 80	10
	Trietanolamina	0,02
	Acetoacetato de etilo	CS
8	Indoxacarb	20
	Miristato de isopropilo	25
	Trietanolamina	0,02
	Acetoacetato de etilo	CS
9	Indoxacarb	20
	Miristato de isopropilo	10
	Carbonato de propileno	35
	Trietanolamina	0,02
	Acetoacetato de etilo	CS
10	Indoxacarb	20
	Miristato de isopropilo	10
	Monometil éter de dipropilenglicol	30
	Trietanolamina	0,02
	Acetoacetato de etilo	CS
11	Indoxacarb	20
	Polisorbato 80	10
	poli(vinilpirrolidona) K-17	5
	Trietanolamina	0,02
	Acetoacetato de etilo	CS
12	Indoxacarb	20
	Miristato de isopropilo	10
	Alcohol bencílico	30
	Trietanolamina	0,02
	Acetoacetato de etilo	CS
13	Indoxacarb	20
	Fipronilo	10

Formulación número	Ingredientes	% (p/v)
	Acetoacetato de etilo	CS
14	Indoxacarb	20
	Fipronilo	10
	Monometil éter de dipropilenglicol	CS

Ejemplo 5

Evaluación de la inocuidad, apariencia y potencial de eliminación de soluciones tópicas que contienen indoxacarb cuando se aplican a perros

5 Se realizó una serie de estudios para evaluar la inocuidad, apariencia y potencial de eliminación de diversas soluciones tópicas de indoxacarb después de aplicarlas a perros Beagle adultos. En todos los experimentos especificados en la tabla 5, a cada grupo se asignaron al azar perros machos y hembras de un peso entre 10 y 20 kg. Se aplicó a cada perro una dosis en volumen de 1,5 ml, que aportó una dosis mínima de 15 mg de indoxacarb por kg de peso corporal. En el momento de la aplicación, se cortó el pelo en cada sitio de tratamiento y se aplicaron las formulaciones directamente sobre la piel en una única localización entre las paletas de los hombros. En el sitio de aplicación y corte de pelo se observó minuciosamente la extensión de la solución, signos de residuo y humedad y para determinar si algo de la solución se había eliminado del animal después del tratamiento (a los 5, 15, 30, 60 y 180 minutos y 24 horas). En la piel y en las proximidades del sitio de tratamiento se examinó cualesquiera reacciones adversas 24 horas después del tratamiento.

15 La tabla 5 proporciona un listado de los ingredientes de las formulaciones que se ensayaron en dieciséis experimentos distintos. Cada formulación se aplicó a cuatro perros en cada estudio con la excepción del estudio número X07-055-12 (6 perros/formulación) y los estudios X07-055-13 y X07-055-14 (36 perros/formulación).

20 Todas las formulaciones fueron inocuas y no tuvieron efectos adversos sobre la piel o pelo de los perros tratados. Se identificó que las formulaciones V, Z, AB, AC, AE, AF, AG y AH tenían características preferidas de un tratamiento comercial de recubrimiento. Estas características preferidas incluían: ausencia de goteo o eliminación después de la aplicación, aparición mínima de residuo o cristales después del secado y secado relativamente rápido en el sitio de aplicación. Las formulaciones con las características menos deseables (esto es, aparición de gotas/eliminación, y humedad) fueron las formulaciones C, E, G, J, Q y S. Las características de las formulaciones restantes fueron intermedias.

Tabla 5

Estudio nº	Formulación (% p/v)	Formulación
X07-055-1	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina, acetoacetato de etilo (cs)	A
	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina,, 1,5% PVP-90, acetoacetato de etilo (cs)	B
	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina,, 5% Tween-20, acetoacetato de etilo (cs)	C
	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina,, 5% oleato de etilo, acetoacetato de etilo (cs)	D
X07-055-2	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina, 2,5% oleato de etilo, acetoacetato de etilo (cs)	E
	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina,, 5,% oleato de etilo, acetoacetato de etilo (cs)	C
	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina,,10% oleato de etilo, acetoaceta-to de etilo (cs)	F
X07-055-3	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina, 5% Miglyol 840, acetoacetato de etilo (cs)	G
	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina,, 10% Miglyol 840, acetoacetato de etilo (cs)	H
	20% KN128, 30% triacetina, 0,02% trietanolamina,,5% Brij 30, acetoacetato de etilo (cs)	I

ES 2 823 760 T3

Estudio nº	Formulación (% p/v)	Formulación
X07-055-4	20% KN128, 20% triacetina, 0,02% trietanolamina,, acetoacetato de etilo (cs)	J
	20% KN128, 20% triacetina, 0,02% trietanolamina,, 5% PVP K30, acetoacetato de etilo (cs)	K
	20% KN128, 20% triacetina, 0,02% trietanolamina,,10% Myglyol 840, acetoacetato de etilo (cs)	L
X07-055-5	20% KN128, 20% triacetina, 0,02% trietanolamina,,10% Miglyol 812, acetoacetato de etilo (cs)	M
	20% KN128, 20% alcohol bencílico, 0,02% trietanolamina,, 5% PVP K30, acetoacetato de etilo (cs)	N
	20% KN128, 20% alcohol bencílico, 0,02% trietanolamina,,10% Myglyol 840, acetoacetato de etilo (cs)	O
X07-055-6	20% KN128, lactaato de etilo (cs)	P
	20% KN128, acetoacetato de etilo (cs)	Q
	20% KN128, triacetina (cs)	R
X07-055-7	20% KN128, carbonato de propileno (cs)	S
	20% KN128, monometil éter de dipropilenglicol (cs)	T
	20% KN128, alcohol bencílico (cs)	U
X07-055-8	20% KN128, 25% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (cs)	V
	20% KN128, 25% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, Miglyol 812 (cs)	W
	20% KN128, 25% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, monometil éter de dipropilenglicol (cs)	X
X07-055-9	20% KN128, 25% triacetina, monometil éter de dipropilenglicol (cs)	Y
	20% KN128, 25% triacetina, lactato de etilo (cs)	Z
	20% KN128, 47,9% permetrina, acetoacetato de etilo (cs)	AA
X07-055-10	20% KN128, 25% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (cs)	AB
	20% KN128, 20% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (cs)	AC
	20% KN128, 15% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (cs)	AD
X07-055-11	20% KN128, 25% triacetina, 25% monometil éter de dipropilenglicol, alcohol isopropílico (cs)	AE
	20% KN128, 25% alcohol bencílico, 25% monometil éter de dipropilenglicol, alcohol isopropílico (cs)	AF
	20% KN128, 25% alcohol bencílico, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (cs)	AG
X07-055-12	20% KN128, 20% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (cs)	AC
	20% KN128, 20% triacetina, 25% monometil éter de dipropilenglicol, alcohol isopropílico (cs)	AH
X07-055-13	20% KN128, 20% triacetina, 25% monometil éter de dipropilenglicol, alcohol isopropílico (cs)	AH
X07-055-14	20% KN128, 20% triacetina, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (cs))	AC
E07-118-01	150 mg/ml KN128, 479 mg/ml permetrina, acetoacetato de etilo (cs)	AI
	150 mg/ml KN128, 479 mg/ml permetrina, monometil éter de dipropilenglicol (cs)	AJ
	150 mg/ml KN128, 479 mg/ml permetrina, alcohol bencílico, alcohol isopropílico (cs)	AK

ES 2 823 760 T3

Estudio nº	Formulación (% p/v)	Formulación
E07-119-01	200 mg/ml KN128, 598 mg/ml permetrina, acetoacetato de etilo (cs)	AA
	200 mg/ml KN128, 598 mg/ml permetrina, monometil éter de dipropilenglicol (cs)	AL
	200 mg/ml KN128, 598 mg/ml permetrina, alcohol bencílico, alcohol isopropílico (cs)	AM
* Referencia		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación tópica local para cubrir o para verter para control de ectoparásitos en un animal doméstico, que comprende una cantidad ectoparasitariamente eficaz de indoxacarb, un excipiente veterinariamente aceptable, y un plaguicida adicional, en la que la concentración de indoxacarb es por lo menos 100 g/L, en la que dicho excipiente veterinariamente aceptable comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un éter de glicol y un acetato de alquilo, y en la que el plaguicida adicional es permetrina.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el citado excipiente veterinariamente aceptable comprende además uno o más de un inhibidor de la cristalización, adyuvante, codisolvente, colorante, tensioactivo, aceite extensor, antioxidante, estabilizador frente a la luz o adherente.
- 10 3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el citado disolvente comprende un éter de glicol.
4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el citado éter de glicol comprende monometil éter de dipropilenglicol.
5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el citado disolvente comprende un acetato de alquilo.
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el acetato de alquilo es acetoacetato de etilo.
- 15 7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el citado inhibidor de la cristalización es triacetina.
8. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el control de ectoparásitos en un animal doméstico.
9. La formulación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la concentración de indoxacarb es del 10 al 50% (p/v).
- 20 10. La formulación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la concentración de indoxacarb es del 10 al 35% (p/v).
11. La formulación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la concentración de indoxacarb es del 10 al 20% (p/v).
- 25 12. La formulación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el plaguicida adicional está presente en una cantidad del 0,05% al 80%.
13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de permetrina es del 30 al 75%.