

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 976**

51 Int. Cl.:

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2015** **PCT/US2015/012031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015** **WO15109312**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2015** **E 15703362 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021** **EP 3096739**

54 Título: **Formulación para administración tópica**

30 Prioridad:

20.01.2014 US 201461929371 P

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

03.12.2021

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA
INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**PATE, JAMES y
SHUB, NATALYA**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 882 976 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación para administración tópica

5 **REFERENCIA CRUZADA DE SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Patente Provisional de EE. UU. No. 61/929.371, presentada el 20 de enero de 2014.

10 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0002] La presente divulgación se refiere de manera general a sistemas de administración tópica y su fabricación. Más específicamente, la divulgación se refiere a sistemas de administración tópica de antiparasitarios para animales.

15 **ANTECEDENTES**

[0003] Los animales, tales como, mamíferos a menudo son propensos a infestaciones parasitarias. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como, insectos, y endoparásitos, tales como, filarias y gusanos. Los animales domésticos, tales como, gatos y perros, a menudo se infestan con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y los similares),
- garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. y los similares),
- ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y los similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp., y los similares), y
- moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., mosquitos (familia *Culicidae*) y los similares).

[0004] Las pulgas son un problema particular, debido a que no solamente afectan negativamente la salud del animal o el humano, pero provocan, también, mucho estrés psicológico. Además, las pulgas, también, son vectores de agentes patógenos en animales, tales como, tenia del perro (*Dipylidium caninum*), y, también, pueden transmitir patógenos a humanos.

[0005] De manera similar, las garrapatas, también, son dañinas para la salud física y psicológica del animal o el humano. Sin embargo, el problema más serio asociado con garrapatas es que las garrapatas son el vector de agentes patógenos, que causan enfermedades tanto en humanos como en animales. Las graves enfermedades causadas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* sp.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas liberan, también, toxinas, que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, aquellas toxinas son fatales para el huésped, así como, en el caso de la garrapata australiana de la parálisis, *Ixodes holocyclus*.

[0006] Además, los ácaros y los piojos son particularmente difíciles de combatir, debido a que existen muy pocos principios activos, que actúan sobre estos parásitos, y requieren tratamiento frecuente.

Asimismo, los animales de ganadería también son propensos a infestaciones parasitarias. Por ejemplo, el ganado es afectado por un gran número de parásitos (por ejemplo, plagas de artrópodos, tales como, pulgas, piojos y garrapatas y ácaros). Un parásito muy predominante entre los animales de ganadería es la garrapata de género *Boophilus*, especialmente aquellas de las especies *micropJus* (garrapata de ganado), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, tales como, *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar, debido a que viven en la pastura, donde pastan los animales de ganadería. Otros parásitos importantes de ganado y ovino se enumeran a continuación:

(a) miasis, tal como, *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil), Hipoderma, y *Cochliomyia hominivorax* (mosca verde), miasis ovina, tal como, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como picadura de moscardón en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son moscas cuyas larvas forman el parásito animal;

(b) moscas en sí, más específicamente aquellas, cuyos adultos constituyen el parásito, tal como, *Haematobia irritans* (es decir, mosca del cuerno);

(c) piojos, tales como, *Linognathus vitui* etc.; y

(d) ácaros, tales como, *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

El listado mencionado anteriormente no es exhaustivo y se conocen bien otros parásitos en la técnica que son dañinos para animales.

[0007] La protección de animales contra parásitos es esencial para asegurar un ambiente sano y seguro para los animales y sus dueños. Las formulaciones tópicas de pour-on y spot-on se usan ampliamente para administrar el tratamiento contra una variedad de parasitoides externos e internos, tales como, pulgas, moscas, ácaros, gusanos, etc. Estas formulaciones son soluciones, que se aplican en el lomo de un animal, y se dejan a extender o penetrar. Para ser eficaces, estas formulaciones necesitan retener un activo en capas superiores de la piel o llevar un activo dentro de la piel para absorción sistemática, y ser capaces de resistir estrés ambiental (por ejemplo, lluvia), para prevenir la eliminación del fármaco. Dependiendo del uso deseado, las formulaciones tópicas consisten típicamente en un disolvente con o sin un potenciador de penetración (para fármacos administrados sistemáticamente), o un

disolvente o co-disolvente con adición de agente dispersante, y varios aditivos de rendimiento para administración en las capas superiores de la piel. Este es un procedimiento tradicional para preparar una solución tópica pour-on o spot-on. Las pour-on tópicos que se comercializan actualmente para los animales de producción para la protección contra parásitos externos no tienen buena resistencia al agua y necesitan aplicarse de nuevo con frecuencia.

[0008] Por ejemplo, los productos comerciales para el control de mosca del cuerno en vacas proporcionan protección limitada, que dura desde varios días hasta dos semanas, y necesitan volver a aplicarse después de lluvia a lo largo de temporada de moscas. Esto crea estrés innecesario para los animales, que da lugar a pérdidas significativas de productividad y esfuerzos adicionales de trabajo para ganaderos.

[0009] Las soluciones tópicos disponibles comercialmente actualmente para controlar la población de mosca del cuerno en vacas proporcionan duración limitada de protección, que dura desde varios días hasta aproximadamente dos semanas. Los tratamientos actuales necesitan, además, aplicarse de nuevo con frecuencia debido a un lavado después de exposición a condiciones ambientales, tales como, lluvia.

[0010] La extensión de eficacia hasta un mes o más proporcionará protección continua contra la mosca del cuerno con aplicaciones menos frecuentes. Menor aplicación será menos estresante para los animales y consumirá menos tiempo y trabajo a los ganaderos.

[0011] Existen varios problemas, que contribuyen a la corta duración del (los) principio(s) activo(s) en las formulaciones no sistemáticas de pour-on actuales. Primero, se cree que el sistema de disolvente convencional (disolventes orgánicos) aplicado tópicamente propagará el principio activo y lo retendrá sobre la piel durante el periodo deseado de tratamiento. Segundo, se aplica una vez una dosis completa, que tiene como fin durar a lo largo del periodo de tratamiento. Tercero, los sistemas de disolventes convencionales no se preparan bien para resistir algunas exposiciones al tiempo. El principio activo se expone completamente a condiciones ambientales. El disolvente, que lleva el principio activo, se lava durante la lluvia, dejándolo ineficaz. Cuarto, el sistema de disolvente puede no permanecer sobre el animal durante el proceso de tratamiento, dando lugar a un tratamiento no eficaz.

[0012] Se conocen en la técnica los compuestos, que muestran un grado de actividad contra un amplio rango de ectoparásitos, que incluyen artrópodos e insectos. Una tal clase de compuestos es los arilpirazoles a los que se hace referencia, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. Números 5.122.530; 5.246.255; 5.576.429; 5.885.607; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.685.954; EP 0 234 119 y EP 0 295 117 (Patentes de EE. UU. Números 5.232.940; 5.547.974; 5.608.077; 5.714.191; 5.916.618 y 6.372.774); EP 0 352 944 (Patente de EE. UU. Número 4.963.575); EP 0780378 (Patente de EE. UU. Número 5.817.688; 5.922.885; 5.994.386; 6.124.339; 6.180.798 y 6.395.906); EP 0846686 (Patente de EE. UU. Número 6.069.157); WO 98/28278, WO 08/05489, U.S. 7,759,381 y U.S. 8.445.519.

[0013] Se sabe que los arilpirazoles poseen una excelente actividad contra los insectos, tales como pulgas y garrapatas. Fipronil es un tipo específico de 1-N-arilpirazol, que es particularmente eficaz contra pulgas y garrapatas, y es el principio activo en Frontline® y Frontline Plus®. Otro arilpirazol, 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-diclorofluorometilsulfinil-5-metilpirazol-3-carbonitrilo, tiene una estructura y propiedades similares a fipronil.

[0014] Se conocen otras clases de compuestos en la técnica que son parasiticidas efectivos. Los ejemplos incluyen lactonas macrocíclicas (por ejemplo, avermectinas y sus derivados ivermectina, eprinomectina, selamectina doramectina y abamectina), benzimidazoles (por ejemplo, triclabendazol), levamisol, closantel e inhibidores de desarrollo, tales como, S-metopreno.

[0015] Existe una necesidad de una formulación, que se puede aplicar como una formulación pour-on o spot-on, pero que ofrezca resistencia más alta a agua y extienda la duración de eficacia. Esto reducirá el estrés en los animales y evitará el trabajo y los gastos asociados con las aplicaciones múltiples de pour-on. Además, evitará el trabajo y los gastos asociados con fijación y extracción de marcas auriculares.

[0016] El documento US 6.998.131 B2 da a conocer formulaciones de spot-on, que comprenden acetato de polivinilo, para combatir parásitos en pájaros y mamíferos.

[0017] El documento US 6.010.710 A da a conocer una solución cutánea de pour-on directa, que comprende acetato de polivinilo y un producto antiparasitario, y sirve para aplicación tópica en ganado y ovinos.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0018] La solución tópica de la invención incluye al menos un principio activo y un sistema de disolvente volátil, que contiene al menos un polímero disuelto. El sistema de disolvente no está diseñado para maximizar la extensión, pero en su lugar, poseer alguna extensión y evaporarse en breve después de la administración, dejando una película de polímero resistente al agua sobre la piel y el pelo. Esto podría consistir en una película o un conglomerado de partículas de polímero adheridos a pelo y piel de un animal. Después de la evaporación del (los) disolvente(s) volátil(es), el (los) activo(s) atrapados en el polímero se difundirá(n) a una velocidad específica y se transportará(n) mediante los lípidos cutáneos de un animal. Es necesario que el (los) activo(s) sea(n) capaz(es) de disolverse no solamente en el sistema

de disolvente volátil, sino también en el polímero. La velocidad de difusión puede verse afectada por selección de disolventes, sus proporciones, selección de polímeros, adición de un plastificante(s) y su composición química o por los lípidos cutáneos de origen natural en la piel. La selección de excipientes, también, afectará tales propiedades de formulación como resistencia al agua, vertido durante la administración de dosis y duración de eficacia.

[0019] La invención proporciona una duración aumentada de eficacia de una formulación tópica a través del uso de un polímero disuelto en la formulación. Cuando la formulación se seca sobre la superficie (tanto pelo como piel), el principio activo se atrapa en la matriz de polímero resultante. La velocidad de liberación del activo se puede controlar incorporando y ajustando la cantidad de un «plastificante» (es decir, un disolvente, que es fluido en el polímero solidificado). A continuación, se aplicará la matriz de polímero resultante de manera similar al parche transdérmico tradicional o la marca auricular.

[0020] En un aspecto, la invención es una formulación de administración tópica en la forma de una solución, que comprende:

al menos un principio activo;

un sistema de disolvente volátil, que contiene al menos un polímero disuelto, donde dicho sistema de disolvente volátil comprende uno o más disolvente(s) seleccionado(s) del grupo, que consiste en cetonas, ésteres y alcoholes alifáticos saturados, y donde el disolvente volátil representa desde 50 hasta 94% p/p de la composición;

en la que dicho polímero comprende un polímero insoluble en agua, que es acetato de polivinilo, solo o en combinación con un polímero soluble en agua; y

opcionalmente un plastificante;

en la que después de administración de dosis, la evaporación del disolvente volátil proporciona una matriz de polímero resistente a agua, donde se atrapa el principio activo.

[0021] Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, metil isobutil cetona, acetato de butilo o lactato de etilo, alcohol isopropílico o etanol. Un polímero insoluble en agua es acetato de polivinilo. Los ejemplos no limitativos de polímeros solubles en agua incluyen povidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico y etilcelulosa. El plastificante opcional puede ser, por ejemplo, un éster alifático, tal como, acetilcitrato de tributilo. Otros ésteres pueden funcionar como plastificantes, por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetiltrietilcitrato, palmitato de cetearilo y lanolina. Además, polímeros (por ejemplo, polibuteno), aceites (por ejemplo, aceite de ricino) y propilenglicol y ésteres de propilenglicol pueden funcionar como plastificantes. Los activos oleosos, tales como, piretroides (por ejemplo, permetrina) y los reguladores de crecimiento (por ejemplo, (s)-metopreno) pueden, también, actuar como plastificantes.

[0022] En otro aspecto, la invención es un procedimiento de producción de la formulación de administración tópica de la invención, que utiliza los disolventes, los polímeros y los plastificantes opcionales descritos en el presente documento.

[0023] En otro aspecto más, la invención es una formulación de administración tópica de la invención para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un animal contra un ectoparásito y/o un endoparásito.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0024] En un aspecto, la invención es una formulación de administración tópica en la forma de una solución, que comprende:

al menos un principio activo;

un sistema de disolvente volátil, que contiene al menos un polímero disuelto, donde dicho sistema de disolvente volátil comprende uno o más disolvente(s) seleccionado(s) del grupo, que consiste en cetonas, ésteres y alcoholes alifáticos saturados, y donde el disolvente volátil representa desde 50 hasta 94% p/p de la composición;

en la que dicho polímero comprende un polímero insoluble en agua, que es acetato de polivinilo, solo o en combinación con un polímero soluble en agua; y

opcionalmente un plastificante;

en la que después de administración de dosis, la evaporación del disolvente volátil proporciona una matriz de polímero resistente al agua, donde se atrapa el principio activo.

[0025] Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, metil isobutil cetona, acetato de butilo, lactato de etilo, alcohol isopropílico o etanol. Un polímero insoluble en agua es acetato de polivinilo. Los ejemplos no limitativos de polímeros solubles en agua incluyen povidona, alcohol polivinílico o etilcelulosa. El plastificante opcional puede ser un éster alifático, tal como, acetilcitrato de tributilo.

[0026] Se pueden añadir los principios activos veterinarios, que incluyen, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios, insecticidas y repelentes de insectos, a las composiciones de la invención. Los agentes antiparasitarios pueden incluir ambos agentes ectoparasitocidas y endoparasitocidas. Estos agentes se conocen bien en la técnica (ver, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª Edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª Edición, (Enero de 2005) e incluyen, pero no se limitan

a, acarbosa, acepromazina maleato, acetaminofén, acetazolamida, sodio de acetazolamida, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo HCl, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina HCl, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, sulfato hidrogenado de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona HCl, amitraz, amitriptilina HCl, besilato de amlodipino, cloruro de amonio, molibdato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de amfotericina B, amfotericina B basada en lípido, ampicilina, amprolio HCl, antracitas (oral), antiveneno, apomorfina HCl, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirante, atenolol, atipamezol HCl, besilato de atracurio, sulfato de atropina, auranofín, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbitúricos, benazepril HCl, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, bromocriptina mesilato, budesónida, buprenorfina HCl, buspirona HCl, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitriol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetano disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxitel, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur HCl, ceftriaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina HCl, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacino, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato de dipotasio, clorsulón, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferroxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina HCl, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenaco sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacin HCl, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem HCl, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina HCl, fosfato de disopiramide, dobutamina HCl, docusato, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina HCl, doramectina, doxapram HCl, doxepina HCl, doxorubicina HCl, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol HCl, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esencial/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato de hierro, filgrastim, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina HCl, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (oxyglobin®), heparina, hidroxietil almidón, hialuronato de sodio, hidralazina HCl, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxizina, hydroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidcarb, imipenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (sirope), ipodato sódico, hierro dextrano, isoflurano, isoproterenol HCl, isotretinoína, isoxsuprina HCl, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina HCl, ketoconazol, ketoprofeno, trometamina ketorolaco, lactulosa, leuprolida, levamisol, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, mecloretamina HCl, meclizina HCl, ácido meclofenámico, medetomidina HCl, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina HCl, mercaptopurina, meropenem, metformina HCl, metadona HCl, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metronidazol, mexiletina HCl, mibolerona, midazolam HCl, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona HCl, decanoato de nandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas de narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetrón, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacin, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona HCl, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreatipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, paroxetina HCl, penicilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V, potasio, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina HCl, fenilbutazona, fenilefrina HCl, fenilpropanolamina HCl, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadina/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, HCl de pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida HCl, procarbazona HCl, proclorperazina, bromuro de propantelina, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, psyllium hidrofílico muciloide, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina HCl, quinidina, ranitidina HCl, rifampin, s-adenosilmetionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina HCl, deprenilo, sertralina HCl, sevelámero HCl, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato de sodio, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol HCl, espectinomina HCl, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclopiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprima, sulfametoxazol/trimetoprima, sulfadimetoxina,

sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina HCl, tioguanina, tiopental de sodio, tiotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina HCl, zolazepam HCl, tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida HCl, tolazolina HCl, ácido tolfenámico, topiramato, tramadol HCl, acetónido de triamcinolona, trientina HCl, trilostano, 5 tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina HCl, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, HCl de vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, HCl de verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, HCl de xilacina, HCl de yohimbina, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y las mezclas de los mismos.

10 **[0027]** En una realización de la invención, se conocen en la técnica los compuestos de pirazol, tales como, fenilpirazoles, como se describen anteriormente (por ejemplo, fipronil) y son activos adecuados por sí solos o en
combinación con otros compuestos activos de la invención. Los ejemplos de tales compuestos de pirazol incluyen,
pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de EE. UU. Números 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519;
6.096.329; 6.174.540; 6.685.954; 6.998.131; 7.759.381 y 8.445.519. Cada una asignada a Merial, Ltd., (Duluth, GA,
15 EE. UU.). (RS)-5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (es decir, fipronil), 1H-pirazol-3-carbonitrilo, 1-[2,6-dicloro-4-trifluorometil]fenil]-5-metil-4-[(trifluorometil)sulfinil] (es decir, ML465) y 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-diclorofluoro-metilsulfinil-5-metilpirazol-3-carbonitrilo (es decir, ML198) se mencionan específicamente.

20 **[0028]** En otra realización de la invención, se puede añadir ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) a las composiciones de la invención. Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. Números 5.399.582 y 5.962.499. En la técnica la composición puede incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como, aquellos descritos en la
25 bibliografía mencionada anteriormente.

[0029] En otra realización de la invención, se pueden añadir una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como un agente acaricida, antihelmíntico e insecticida, a las composiciones de la invención. Los macrólidos se conocen bien en la técnica. Ver, por ejemplo, Macrólidos - Chemistry, pharmacology and clinical uses - editado por Bryskier et al., publicado por Amette Blackwell, (1993). Los macrólidos incluyen, pero no se limitan a, macrólidos con anillo de 12 miembros (por ejemplo, metimicina, neometimicina, YC-17, litorina); macrólidos con anillo de 14 miembros (por ejemplo, eritromicina A-F, oleandomicina, sporeamicina, roxitromicina, diritromicina, fluritromicina, claritromicina, davercin); macrólidos con anillo de 15 miembros (por ejemplo, azitromicina); macrólidos con anillo de 16 miembros (por ejemplo, josamicina, kitasamicina, espiamicina, midecamicina, rokitamicina, miocamicina) y macrólidos con anillo de
35 17 miembros (por ejemplo, lankadicina).

[0030] Las lactonas macrocíclicas incluyen, también, pero no se limitan a, avermectinas, tales como, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemecinas, tales como, milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También, se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemecinas. Los ejemplos de combinaciones de compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de EE. UU. Números 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131 - cada una asignada a Merial, Ltd. (Duluth, GA, EE. UU.).

45 **[0031]** Los compuestos de lactona macrocíclica se conocen en la técnica y se pueden obtener fácilmente comercialmente o utilizando técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace una mención de literatura técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer una mención, por ejemplo, del trabajo "Ivermectin and Abamec- tin", 1989, de M.H. Fischer y H. Mrazik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, se puede consultar "Veterinary Parasitology", volumen 49, Número.1, Julio de 1993, 5-15. Para milbemecinas, se puede hacer una mención, *entre otros*, de Davies H.G. et al, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patentes de EE. UU. Números 4.134.973 y EP 0 677 054.

55 **[0032]** Las lactonas macrocíclicas son o productos naturales o son derivados de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y las milbemecinas se relacionan estrechamente, por ejemplo, compartiendo un anillo complejo de lactona macrocíclica con 16 miembros; milbemecinas carecen de la fracción glucosídica de las avermectinas. Las avermectinas de producto natural se dan a conocer en la Patente de EE. UU. Número 4.310.519 de Albers-Schonberg et al., y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se dan a conocer en Chabala et al, la Patente de EE. UU. Número 4.199.569. Se hace, también, una mención de Kitano, la Patente de EE. UU. Número 4.468.390, Beuvry et al., la Patente de EE. UU. Número 5.824.653, EP 0 007 812 A1, la Especificación de la Patente de Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916, y la Patente de Ancare Nueva Zelanda Número 237 086, *entre otros*. Las milbemecinas de origen natural se describen en Aoki et al., la Patente de EE. UU. Número 3.950.360, así como, también, en varias referencias citadas en "The Merck Index" 12ª edición, S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). Latidectina se describe en la "Denominación Común Internacional de Sustancias Farmacéuticas (DCI)", Información sobre Fármacos de la OMS, volumen 17, número 4, páginas 263-286, (2003). Se conocen bien en la técnica los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos y se describen, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. Número
65

5.077.308, la Patente de EE. UU. Número 4.859.657, la Patente de EE. UU. Número 4.963.582, la Patente de EE. UU. Número 4.855.317, la Patente de EE. UU. Número 4.871.719, la Patente de EE. UU. Número 4.874.749, la Patente de EE. UU. Número 4.427.663, la Patente de EE. UU. Número 4.310.519, la Patente de EE. UU. Número 4.199.569, la Patente de EE. UU. Número 5.055.596, la Patente de EE. UU. Número 4.973.711, la Patente de EE. UU. Número 4.978.677, la Patente de EE. UU. Número 4.920.148 y EP 0 667 054.

[0033] En otra realización de la invención, se puede añadir, también, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores de crecimiento de insectos (IGRs) a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por el profesional y representan una amplia gama de clases químicas diferentes. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o el crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores de crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. Número 3.748.356; la Patente de EE. UU. Número 3.818.047; la Patente de EE. UU. Número 4.225.598; la Patente de EE. UU. Número 4.798.837; la Patente de EE. UU. Número 4.751.225, EP 0179022 o U.K. 2 140 010, así como, las Patentes de EE. UU. Números 6.096.329 y 6.685.954 (ambas concedidas a Merial Ltd., Duluth, GA). Los ejemplos de IGRs adecuados para el uso incluyen, pero no se limitan a, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, novaluron, piretroides, formamidinas y 1-(2, 6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea. Un agente antihelmíntico, que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición, puede ser un compuesto de benceno disulfonamida, que incluye, pero no se limita a, clorsulón; o un agente cestodo, que incluye, pero no se limita a, praziquantel, pirantel o morantel.

[0034] Un agente antiparasitario, que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición, puede ser un péptido o una proteína activo biológicamente, que incluye, pero no se limita a, depsiépéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando receptores presinápticos, que pertenecen a la familia del receptor de secretina, que lleva a la parálisis y la muerte de parásitos. En una realización del depsiépéptido, el depsiépéptido es emodepsida.

[0035] Un agente insecticida, que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición, puede ser una spinosina (por ejemplo, spinosad) o un compuesto sustituido por derivado de piridilmetilo, tal como, imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen anteriormente y, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. Número 4.742.060 o en EP 0 892 060. Sería bueno para el experto según su nivel de habilidad decidir, cuál compuesto individual se puede utilizar en la formulación de la invención para tratar una infestación particular de un insecto.

[0036] Los repelentes de insectos, por si solos o en combinación con los mencionados anteriormente, se pueden considerar, también, activos en la presente invención. Los ejemplos incluyen piretroides, tales como, aletrina, alfa-metrina, bioresmetrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, decametrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, alfa-ciano-3-fenil-2-metilbencil 2,2-dimetil-3-(2-cloro-2-trifluorometilvinil)ciclopropano-carboxilato, fenpropatrina, fenflutrin, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, permetrina, resmetrina y tralometrina.

[0037] En general, el agente o el repelente pesticida se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 10 mg. En una realización de la invención, el agente o el repelente pesticida se incluyen en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg. En otra realización de la invención, el agente o el repelente pesticida se incluye en una dosis de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 µg/kg en peso de animal. En otra realización adicional de la invención, el agente o el repelente pesticida se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg en peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente o el repelente pesticida se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 hasta 50 mg/kg.

[0038] Las proporciones, en peso, del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol y cualquier agente pesticida adicional son, por ejemplo, entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la técnica sería capaz de seleccionar la proporción apropiada del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol y el agente pesticida adicional para el huésped deseado y el uso de la misma.

[0039] En otra realización de la invención, la formulación puede estar en una forma de solución lista para su utilización como se describe en la Patente de EE. UU. Número 6.395.765. Adicionalmente al (los) principio(s) activo(s), la solución puede contener un inhibidor de cristalización. El inhibidor de cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% (p/v). Alternativamente, el inhibidor de cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15%. En otra realización de la cantidad de inhibidor de cristalización, la cantidad corresponde al ensayo en el que se depositan sobre un portaobjetos de vidrio 0,3 ml de una solución, que comprende 10% (p/v) de compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol en el vehículo líquido y 10% del inhibidor a 20° C y se deja reposar durante 24 horas. A continuación, se observa el portaobjetos a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona poco (por ejemplo, menos de diez cristales) o ningún cristal.

[0040] Los inhibidores de cristalización, que son útiles para la invención, incluyen, pero no se limitan a:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, glicoles polietilénicos, alcohol de bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitano; lecitina o carboximetilcelulosa sódica; o derivados acrílicos, tales como, metacrilatos;

(b) tensioactivos aniónicos, tales como, estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio y sulfato de cetilo de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, donde los radicales R son idénticos o diferentes radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilado y Y- es un anión de un ácido fuerte, tal como, aniones de haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos, que se pueden utilizar;

(d) sales de aminas de fórmula $N^+R'R''R'''$, donde los radicales R son idénticos o diferentes radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilado; octadecilamina hidrocloreto es uno de los tensioactivos catiónicos, que se pueden utilizar;

(e) tensioactivos no iónicos, tales como, ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitano; por ejemplo, Polisorbato 80, o ésteres de alquilo polioxietilenado; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno;

(f) tensioactivos anfóteros, tales como, compuestos de betaína sustitutos de lauril; o

(g) una mezcla de al menos dos compuestos enumerados en (a)-(f) anteriormente.

[0041] En otra realización de la invención, la formulación puede comprender, también, un agente antioxidante, que pretende inhibir oxidación en el aire. Este agente puede estar presente en una proporción de aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 1% (p/v). Alternativamente, el agente antioxidante puede estar presente en una proporción de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,05%. Los agentes antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos mencionados anteriormente.

[0042] Las realizaciones de la invención pueden incluir, también, colorantes, fragancias y estabilizadores de pH conocidos en la técnica. Los ejemplos de colorantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio y óxido de hierro. Se puede encontrar una lista completa de colorantes aceptables en 37 CFR, Título 21, Parte 74. Los colorantes y los estabilizadores de pH son convencionales y se conocen en la técnica.

[0043] La invención, también, está dirigida a la composición de la invención para su uso en el tratamiento de un animal (por ejemplo, un mamífero) contra una infección de ectoparásitos. Los mamíferos a los que se puede tratar incluyen, pero no se limitan a, humanos, gatos, perros, ganado, pollos, vacas, venado, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. En una realización de la invención, los mamíferos tratados son humanos, gatos y perros.

[0044] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos, que incluyen aquellos del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* y *Felicola*.

[0045] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, pulgas de gato y perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y los similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. y los similares) y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y los similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp. y los similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp. y los similares) y moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp. y los similares). En otra realización más para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una mosca y/o una garrapata.

[0046] Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero no se limitan al género de garrapatas *Boophilus*, especialmente aquellas de las especies *microplus* (garrapata de ganado), *decoloratus* y *annulatus*; miasis, tal como, *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (mosca verde); miasis ovina, tal como, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como picadura de moscardón en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las moscas en sí, más específicamente aquellas, cuyos adultos constituyen el parásito, tal como, *Haematobia irritans* (mosca del cuerno): piojos, tales como, *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros, tales como, *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. El listado mencionado anteriormente no es exhaustivo y se conocen bien otros ectoparásitos en la técnica, que son dañinos para animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de díptera migratoria.

[0047] Cuando se añade un agente antihelmíntico a la composición de la invención, se puede usar la composición para tratar endoparásitos, tales como, aquellos helmintos seleccionados del grupo, que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y *Trichostrongylus*.

[0048] En otra realización, las formulaciones de la invención se administran en formulaciones spot-on. Si bien no desea ceñirse a la teoría, se cree que estas formulaciones funcionan mediante difusión gradual de activo(s) encapsulado(s) en el polímero o la combinación de polímeros, que se adhieren a pelo y piel después de evaporación de disolvente(s), y la disolución de la dosis en los aceites naturales de la piel o el pelo de huésped. Por consiguiente, el polímero se convierte en un depósito, que almacena y protege el (los) activo(s) del estrés ambiental, tal como, lluvia, a lo largo del periodo de tratamiento, y el(los) activo(s) continua(n) difusión gradual del polímero y rellena(n) las cantidades terapéuticas de activo(s) lavado(s) durante la lluvia o eliminado(s) utilizando otros procedimientos (por ejemplo, lamida, roce). A partir de ahí, el(los) agente(s) terapéutico(s) se distribuye(n) por el cuerpo del huésped a través de las glándulas sebáceas de la piel. El agente terapéutico, también, permanece en las glándulas sebáceas.

[0049] En una realización de la localización de administración, una formulación única, que contiene el principio activo en un portador sustancialmente líquido, y en una forma, que hace posible una aplicación única, (por ejemplo, como una pour-on o se puede aplicar como una pour-on en una o múltiples localizaciones del cuerpo de animal) se administrará al animal en una región localizada del animal, por ejemplo, entre los dos lomos o a lo largo de la columna vertebral. A continuación, se describe la invención utilizando los siguientes ejemplos no limitativos, que ilustrarán aun más la invención, y ni pretenden ni deberían interpretarse así para limitar el ámbito de la invención.

[0050] En una aplicación de la invención *Haematobia irritans* (L., es decir., mosca del cuerno), es una plaga de ganado, que causa pérdidas económicas significativas estimadas en más de \$1 mil millones en los Estados Unidos cada año. La infestación de mosca del cuerno provoca disminución de producción de leche, disminución en peso ganado en terneros y disminución de ganancias en peso en ganado creciente. (Domingues, L.N., et al., Discovery of the Rdl mutation in association with a cyclodiene resistant population of horn flies, *Haematobia irritans* (Diptera: Muscidae). Vet. Parasitol. (2013)).

[0051] Las soluciones tópicas disponibles comercialmente actualmente para controlar la población de mosca del cuerno en vacas proporcionan duración limitada de protección, que dura desde varios días hasta aproximadamente dos semanas. Los tratamientos actuales necesitan, además, aplicarse de nuevo con frecuencia debido a un lavado después de exposición a condiciones ambientales, tales como, lluvia. La extensión de eficacia hasta un mes o más proporcionará protección continua contra la mosca del cuerno con aplicaciones menos frecuentes. Menor aplicación será menos estresante para los animales y consumirá menos tiempo y trabajo a los ganaderos. Esto se puede conseguir utilizando principios activos de eficacia superior, utilizando un mecanismo de administración mejorada o ambos.

[0052] Aunque muchos activos diferentes pueden funcionar con la formulación de la invención, 1*H*-pirazol-3-carbonitrilo, 1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4-[(trifluorometil)sulfinil] (es decir, ML465) es el compuesto utilizado para probar formulaciones tópicas para controlar la mosca de cuerno en vacas durante un mes o más.

Resistencia al Agua

[0053] Los estudios *in vivo* y *in vitro* se llevaron a cabo para comparar resistencia a lavados de formulaciones preparadas con disolventes lipofílicos y con polímeros. Los resultados indican que una resistencia al lavado es mayor en formulaciones con polímeros. La resistencia al agua de sistemas de solventes conocidos utilizados en estudios clínicos *in vivo* A y B se evaluó y los resultados se resumen en la Tabla 1. La Tabla 1 a continuación muestra resistencia al agua de formulaciones pour-on convencionales utilizadas en estudios clínicos A y B.

Tabla 1.

Estudio de eficacia <i>in vivo</i>	% ML465 en Soluciones, p/v	Sistema de Disolvente	Duración de eficacia mayor de 90% (días)
A	3,0	30% de Acetil citrato de tributilo Miglyol 840	17
B	0,5	30% de Acetil citrato de tributilo 5% de Polipropilenglicol (15) estearil éter Aceite de Soja	17
B	1,0	30% de Acetil citrato de tributilo 3% de Polipropilenglicol (15) estearil éter 8,5% de Palmitato de isopropilo 7% de Isobuteno H25 Aceite de Soja	17

B	1,0	30% de Acetil citrato de tributilo 3% de Polipropilenglicol (15) estearil éter 10% de Palmitato de isopropilo 7% de octanoato de cetearilo 10% de estearato de butilo Aceite de Soja	24
---	-----	--	----

[0054] Las pruebas experimentales A y B con formulaciones tradicionales, que contienen ML465, no dieron resultados de una duración deseada de eficacia debido al impacto de exposición a agua durante lluvias, que se producen de forma aleatoria y tienen alta intensidad variable. Se puede observar que la cantidad de ML465 lavado es de 10%, o menos, de la dosis aplicada, que indica una disminución brusca al exponerse a agua. Esto no es suficiente para mantener treinta días de eficacia. Por consiguiente, la eficacia puede depender de resistencia del sistema de disolvente a exposición al exponerse a agua.

[0055] Los estudios *in vivo* de la Tabla 1 continuaron con estudios *in vitro* realizados para evaluar resistencia al agua de sistemas de disolventes «convencionales». Se pusieron a prueba las formulaciones de disolvente pour-on convencional descritas a continuación utilizando ML465 como el activo bajo la exposición a agua durante 20 y 40 minutos.

Tabla 2.

Descripción de Sistema de Disolvente	Resistencia al Agua Dentro de Laboratorio (% de ML465 Eliminado tras Exposición al Agua (n=2))	
	20 min	40 min
30% de Acetil citrato de tributilo Miglyol 840	2,4%	5,2%
30% de Acetil citrato de tributilo 5% de PPG-15 estearil éter Aceite de Soja	7,5%	10,1%
30% de Acetil citrato de tributilo 5% de PPG-15 estearil éter 6% de Isobuteno H25 Aceite de Soja	5,2%	7,3%
30% de Acetil citrato de tributilo 5% de PPG-15 estearil éter 10% de Palmitato de isopropilo 10% de octanoato de cetearilo 10% de estearato de butilo Aceite de Soja	8,8%	9,2%

Los datos de laboratorio indican que ML465 se lava después de exposición repetida a agua en todas las formulaciones puestas a prueba. Esto significa que con cada lluvia de duración e intensidad aleatoria la concentración de ML465 sobre la piel se disminuirá de manera gradual.

[0056] A continuación, la resistencia agua de los sistemas de disolventes de la invención se pusieron a prueba *in vitro*. La Tabla 3 muestra el porcentaje perdido de ML465 activo al exponerse a agua durante 40 minutos. La

formulación de la invención bajó (es decir, mejoró) el porcentaje de ML465 eliminado tras la exposición a agua en comparación con los sistemas de disolventes convencionales en las Tablas 1 y 2.

Tabla 3.

ID de Muestra	Sistemas de Disolventes con 1% de p/p de ML465	Resistencia al agua Dentro de Laboratorio (% de ML 465 Eliminado después de 40 minutos de exposición a agua (n=2))
36	Metil isobutil cetona + 10% de Acetato de Polivinilo + Isopropanol	2,3%

[0057] El atrapamiento de un activo en el polímero y la continua difusión de un activo fuera del polímero garantizarán la protección frente las condiciones ambientales, tales como, lluvia, y la reposición y la presencia continuos de un activo sobre la piel para proporcionar tratamiento durante el periodo deseado de tratamiento. Los lípidos presentes sobre la piel de animal actuarán como un portador y se repondrán de manera continua por el animal.

[0058] Se puede controlar la velocidad de difusión mediante la composición de la parte del polímero de la formulación, tal como, uso de un polímero único, mezclas de varios polímeros o polímeros de varios pesos moleculares. Además, se puede controlar la velocidad de difusión mediante adición de un plastificante en diferentes composiciones y cantidades. El plastificante puede ser un agente externo o los lípidos sebáceos presentes de manera natural sobre la piel.

[0059] Esta formulación para administración tópica de un principio activo farmacéutico es a través de la aplicación de una formulación líquida con un sistema de disolvente, que consiste en un disolvente volátil único o una combinación de disolventes volátiles, un polímero o una combinación de polímeros, uno o varios activos y, opcionalmente, un plastificante o una combinación de plastificantes. Los ejemplos de sistemas de disolventes puestos a prueba se exponen a continuación. Para un experto en la técnica debería ser posible crear ejemplos adicionales, que ampliasen las clases de materiales, que se podrían utilizar. Los disolventes concebidos por la presente invención incluyen una cetona alifática saturada (por ejemplo, metil isobutil cetona) o un éster (por ejemplo, acetato de butilo o lactato de etilo). Adicionalmente se pueden combinar estos disolventes con, por ejemplo, alcohol isopropílico o etanol. Los polímeros concebidos por la presente invención incluyen, al menos, un polímero insoluble en agua (por ejemplo, un acetato de polivinilo en pesos moleculares diferentes), que se puede combinar con polímeros solubles en agua (por ejemplo, povidonas, alcohol polivinílico o etilcelulosa).

[0060] Opcionalmente, la formulación de la presente invención puede incluir un plastificante de éster alifático externo (por ejemplo, acetil citrato de tributilo), fragancias y agentes colorantes.

[0061] Debe señalarse que isopropanol puede ser un disolvente o un plastificante. Ni polímero ni ML465 no se disuelven en isopropanol. Inicialmente se añadió para reducir el fuerte olor de metil isobutil cetona. Sorprendentemente, se observó que la adición de isopropanol produce un impacto sobre la velocidad de liberación de ML465 de la matriz, convirtiendo así, en este caso, isopropanol en un plastificante. Para otros activos, que pueden ser tanto miscibles como disueltos en isopropanol, esto puede ser un disolvente.

[0062] Después de dosificación, la formulación líquida no tiene que extenderse para cubrir un cuerpo de un animal como una formulación tópica convencional. Un disolvente(s) volátil(es) se evapora(n) más rápido, dejando una zona de matriz de polímero, donde no se distribuya(n) de manera uniforme alrededor de un sitio de aplicación. El polímero se adherirá al pelo y la piel transmitiendo un activo, que se atrapa en el polímero. Se consigue el efecto terapéutico mediante la difusión del(los) activo(s) del polímero y mezclándolo(s) con los lípidos presentes sobre una piel de animal, que lo transportarán para cubrir el cuerpo de animal. Se puede controlar el nivel de extensión de la formulación mediante la selección de disolventes y agentes dispersantes. Sorprendentemente, la adición de isopropanol a metil isobutil cetona durante la preparación de solución provocó una velocidad igual o incluso más grande de difusión de API de la mezcla API/polímero en comparación con la mezcla API/polímero con la adición de un plastificante. Isopropanol no se considera un plastificante tradicional para el polímero. Se afirma que su efecto puede basarse sobre la estructura física de la película de polímero (tal como, creación de una porosidad adicional). La concentración de isopropanol puede ser baja, igual o mayor que la concentración de polímero, con el límite superior siendo una solubilidad de polímero/combinación de polímero en un sistema de disolvente. El acetato de polivinilo no se disuelve en isopropanol, por lo tanto, isopropanol no puede sustituir metil isobutil cetona completamente, ya que debería haber una cantidad suficiente de metil isobutil cetona para disolver el polímero.

[0063] Se puede utilizar este procedimiento para administrar por la vía tópica varios activos a animales de producción, tales como, vacas, ovinos, cerdos, caballos o animales de compañía, tales como, perros y gatos, y otros para protegerlos contra parásitos externos (por ejemplo, pulgas, garrapatas, ácaros, moscas, etc.) o parásitos internos.

[0064] Otras realizaciones de la invención se presentan en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

[0065]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	14,4
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0066] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 40% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; CS100% con metil isobutil cetona, mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 2

[0067]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	7,2
Acetato de polivinilo PM 50000	Polímero	7,2
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0068] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 40% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímeros y mezclar hasta que se disuelvan, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; CS100% con metil isobutil cetona, mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 3

[0069]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	14,4
Isopropanol	Aditivo	25,0
metilisobutilcetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0070] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 40% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir lentamente

isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, añadir metilisopropilcetona restante y mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

5 Ejemplo 4

[0071]

10

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

15

[0072] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 55% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; CS100% con metil isobutil cetona, mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

20

Ejemplo 5

25 [0073]

30

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
Isopropanol	Aditivo	8,5
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

35

[0074] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 55% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, añadir metilisopropilcetona restante al mismo tiempo que isopropanol y mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

40

45

Ejemplo 6

[0075]

50

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
Isopropanol	Aditivo	8,5
Citrato de acetil tributilo	Plastificante	2,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

55

60

[0076] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 55% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir acetil citrato de tributilo; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, se puede añadir metil isopropil cetona restante a

65

la vez con la adición de isopropanol, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, se puede añadir metil isopropil cetona restante a la vez y mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

5 Ejemplo 7

[0077]

10

15

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
Isopropanol	Aditivo	25
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

20

25

[0078] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, se puede añadir metil isopropil cetona restante al mismo tiempo que isopropanol y mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 8

[0079]

30

35

40

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	14,0
Acetilcitrato de tributilo	Plastificante	3,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

45

[0080] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir acetil citrato de tributilo y la metil isopropil cetona restante y mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 9

50

[0081]

55

60

Ingredientes	Función	% p/p
Permetrina	Activo	10,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

65

[0082] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 65% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir permetrina y mezclar; CS100% con metil isobutil cetona, mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 10

[0083]

Ingredientes	Función	% p/p
Permetrina	Activo	10,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
Isopropanol	Aditivo	15,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0084] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir permetrina, mezclar; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, se puede añadir la metilisopropilcetona restante al mismo tiempo que isopropanol y mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 11.

[0085]

Ingredientes	Función	% p/p
Permetrina	Activo	10,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	15,0
Isopropanol	Aditivo	20,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0086] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir permetrina, mezclar; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, se puede añadir la metilisopropilcetona restante al mismo tiempo que isopropanol y mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 12.

[0087]

Ingredientes	Función	% p/p
Permetrina	Activo	10,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
Acetilcitrato de tributilo	Plastificante	3,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0088] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir permetrina, mezclar; añadir acetil citrato de tributilo y la metil isopropil cetona restante y mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 13.

[0089]

Ingredientes	Función	% p/p
Permetrina	Activo	10,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
Acetilcitrate de tributilo	Plastificante	1,5
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0090] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir permetrina, mezclar; añadir acetil citrato de tributilo y la metil isopropil cetona restante y mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 14 [no preparar con activo, pero preparado sin activo]

[0091]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	43,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0092] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir la metilisopropilcetona restante y mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 15

[0093]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 50000	Polímero	15,0
Acetilcitrate de tributilo	Plastificante	3,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0094] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir acetil citrato de tributilo y la metilisopropilcetona restante y mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 16 (no preparado exactamente con PVAc PM 50000, pero preparado con PM 100000)

[0095]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 50000	Polímero	15,0
Acetilcitrato de tributilo	Plastificante	3,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0096] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir acetil citrato de tributilo y la metil isopropil cetona restante y mezclar. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 17

[0097]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 50000	Polímero	15,0
Isopropanol	Aditivo	25,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0098] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, se puede añadir la metilisopropilcetona restante al mismo tiempo que isopropanol, mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 18

[0099]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 50000	Polímero	7,2
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	7,2
Isopropanol	Aditivo	25,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0100] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímeros y mezclar hasta que se disuelvan, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare, se puede añadir la metil isopropil cetona restante al mismo tiempo que isopropanol, mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 19

[0101]

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	13,0
Kollidona SR	Polímero	1,4
Isopropanol	Aditivo	25,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0102] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir acetato de polivinilo PM 100000 y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare; añadir Kollidona SR y mezclar hasta que se disuelva; se puede añadir la metilisopropilcetona restante al mismo tiempo que Kollidona SR, mezclar hasta que la solución se aclare. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 20 **película fabricada a partir de esta solución cristalizada****[0103]**

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	20,0
Isopropanol	Aditivo	8,0
Acetilcitrate de tributilo	Plastificante	12,5
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0104] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímeros y mezclar hasta que se disuelvan, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir acetil citrato de tributilo y mezclar; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare; se puede añadir la metil isopropil cetona restante al mismo tiempo que isopropanol. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

Ejemplo 21 **película fabricada a partir de esta solución cristalizada****[0105]**

Ingredientes	Función	% p/p
ML465	Activo	4,0
Acetato de polivinilo PM 100000	Polímero	14,4
Isopropanol	Aditivo	22,0
Acetilcitrate de tributilo	Plastificante	5,0
metil isobutil cetona	Disolvente	CS hasta 100%

[0106] El proceso: añadir metil isobutil cetona, en la cantidad de aproximadamente 50% en peso a preparar al

- 5 recipiente, que se puede cerrar firmemente durante la preparación de la formulación; añadir polímero y mezclar hasta que se disuelva, aproximadamente 2-3 horas; añadir ML465, mezclar hasta que se disuelva; añadir acetil citrato de tributilo y mezclar; añadir lentamente isopropanol - se formarán copos blancos, continuar mezclando hasta que los copos se disuelvan y la solución se aclare; se puede añadir la metil isopropil cetona restante al mismo tiempo que isopropanol. Asegúrese de que el recipiente se cierre firmemente para prevenir la evaporación de disolvente.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de administraci3n t3pica en forma de una soluci3n, que comprende:
5 al menos un principio activo;
un sistema de disolvente vol3til, que contiene al menos un pol3mero disuelto,
en la que dicho sistema de disolvente vol3til comprende uno o m3s disolventes seleccionados del grupo que
consiste en cetonas alif3ticas saturadas, 3steres y alcoholes, y en la que el disolvente vol3til representa del 50 al
94% p/p de la composici3n;
10 en la que dicho pol3mero comprende un pol3mero insoluble en agua, que es acetato de polivinilo, solo o en
combinaci3n con un pol3mero soluble en agua; y
opcionalmente un plastificante;
en la que despu3s de la dosificaci3n, la evaporaci3n del disolvente vol3til proporciona una matriz polim3rica resistente
al agua en la que se atrapa el principio activo.
15
2. Formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el disolvente es metil isobutil cetona.
3. Formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el disolvente es acetato de butilo.
- 20 4. Formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el disolvente es lactato de etilo.
5. Formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el pol3mero soluble en agua es povidona.
6. Formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el pol3mero soluble en agua es alcohol polivin3lico.
- 25 7. Formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el pol3mero soluble en agua es etilcelulosa.
8. Formulaci3n de la reivindicaci3n 1, en la que el plastificante opcional es un 3ster alif3tico.
- 30 9. Formulaci3n de la reivindicaci3n 8, en la que el 3ster alif3tico es acetil citrato de tributilo.
10. Formulaci3n de administraci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 1, para su uso en el tratamiento terap3utico y/o
profil3ctico de una infecci3n por ectopar3sitos en un animal.