

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 634**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
A01K 13/00 (2006.01)
A01K 23/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2008** **PCT/US2008/066246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2008** **WO08154466**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2008** **E 08770443 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 2166855**

54 Título: **Control de ectoparásitos**

30 Prioridad:

07.06.2007 US 942651 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
15.06.2018

73 Titular/es:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (100.0%)
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:

CRAWFORD, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 672 634 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

Control de ectoparásitos

Antecedentes

En la cría de animales, tales como animales de compañía y ganado, los ectoparásitos causan grandes pérdidas, incluyendo pérdidas económicas, particularmente debido a que muchos ectoparásitos pueden actuar como vectores de enfermedades. El control de ectoparásitos de animales es un desafío continuo. Por ejemplo, numerosas cepas de garrapatas han desarrollado resistencia a un amplio rango de pesticidas tales como arsénico, hexaclorohexano, camfeclor, DDT, piretrinas, carbamatos y compuestos organofosforados a pesar del hecho que estos compuestos tienen diferentes modos de acción y muchos sitios principales de ataque diferentes en el ectoparásito. Es por ello que generalmente se acepta que es muy deseable desarrollar y comercializar agentes activos adicionales con nuevos modos de acción para el control de ectoparásitos.

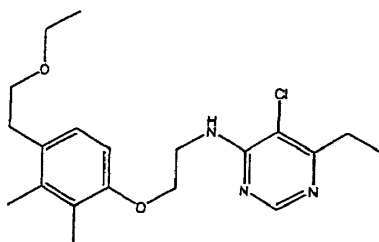
Los compuestos que poseen núcleos de quinazolina, pirazol o pirimidina son bien conocidos por su uso como fungicidas, insecticidas y parasitocidas en las aplicaciones químicas de cultivos (por ejemplo, Patente de los EE.UU. No. 5.411.963 y documento EP-A-196524). Sin embargo muchos informes han indicado que fenazaquin y tebufenpirad tienen un espectro limitado de actividad contra plagas de insectos así como relativamente baja toxicidad para especies de ácaros beneficiosos con un uso normal (*Pest Manag Sci* 2005 61(2):103-10). El documento US 2003/114312 desvela una combinación sinérgica adecuada para controlar plagas de animales, tales como insectos y ácaros indeseados, que comprende cetoenoles cíclicos y otros compuestos activos insecticidas conocidas de una lista que comprende pirimidifen. El documento US 2007/020304 desvela una composición insecticida espumable farmacéutica que incluye un insecticida, entre otros, pirimidifen. La formulación es adecuada para aplicar en la piel, en una superficie del cuerpo o de la mucosa de un ser humano o animal para destruir o impedir el crecimiento de artrópodos parásitos, como insectos, arácnidos o crustáceos. El documento US2003/198659 desvela una barrera fibrosa que comprende un insecticida, entre otros, pirimidifen, usándose dicha barrera en un procedimiento para impedir que una plaga de invertebrados, tales como garrapatas o pulgas, muerda o dañe a un animal vertebrado, tal como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, gallinas, pavos, gansos, conejos, perros o gatos. El documento JP-A-2007045818 desvela una composición para suprimir el daño causado por ácaros acaricidas y resistentes a fármacos en animales tales como vacas, ovejas, cabras, cerdos, gallinas, perros y gatos, comprendiendo dicha composición etiprol y un inhibidor del transporte de electrones mitocondrial que incluye pirimidifen.

Sumario

En el presente documento se describe una composición, en la como compuesto activo, la composición consiste en 5-cloro-*N*-[2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil]-6-etil-4-pirimidinamina (pirimidifen), o una sal de la misma, en una forma de dosificación unitaria, para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito, en el que el ectoparásito se selecciona de *Boophilis spp*, *Rhipicephalus spp*, *Dermacentor spp*, *Hyalomma spp*, *Amblyomma spp*, *Otobius spp*, *Ornithodoros spp*, *Damalinia spp*, *Stomoxys ssp*, *Bovicola spp*, el orden *Diptera* o *Ctenocephalides spp*, y en el que el mamífero no humano se selecciona de ganado y mamíferos domésticos. Se cree que el pirimidifen afecta al metabolismo por inhibición de la cadena transportadora de electrones mitocondrial por unión con el Complejo I en la coenzima Q₀ y representa un nuevo modo de acción del control de ectoparásitos en la salud animal.

Las propiedades no esperadas como antigarrapatas y antipulgas de ciertos inhibidores del transporte de electrones mitocondrial son de considerable importancia dado que existen relativamente pocos pesticidas agrícolas que puedan usarse de manera eficaz contra ectoparásitos de animales.

La composición farmacéutica para su uso en el control de ectoparásitos de animales consiste en 5-cloro-*N*-[2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil]-6-etil-4-pirimidinamina (Fórmula III), que es adecuada para controlar garrapatas, ácaros, pulgas, moscas y piojos que infestan animales.



Fórmula III

El compuesto de Fórmula III es adecuado para el control de artrópodos que atacan al ganado agropecuario tales como, por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, burros, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, y a otros animales domésticos, tales como, por ejemplo, perros, gatos, pájaros de jaula, peces de acuario y los llamados animales de experimentación, tales como, por ejemplo, hámsteres, cobayas, ratas y ratones. Controlando estos artrópodos, se pueden disminuir los casos de muerte y reducción en la productividad (para la carne, leche, lana, cuero y huevos) de modo que es posible la cría de animales más económica y sencilla.

En diversas realizaciones de la composición descrita en el presente documento: el sujeto no humano es un mamífero; la administración comprende administración tópica, la administración comprende administración parenteral (por ejemplo, oral); y el sujeto no humano está infestado con un ectoparásito o está en riesgo de infestación con un ectoparásito. En diversas realizaciones: el ectoparásito es un artrópodo; el ectoparásito se selecciona de las familias *Ixodidae*, *Argasidae*, *Psoroptidae*, *Sarcoptidae*, *Muscidae*, *Trichodectidae* o *Pulicidae*; el ectoparásito se selecciona de *Boophilus spp*, *Rhipicephalus spp*, *Dermacentor spp*, *Hyalomma spp*, *Amblyomma spp*, *Otobius spp*, *Ornithodoros spp*, *Damalinia spp*, *Stomoxys spp*, *Bovicola spp* o *Ctenocephalides spp*.

En diversas realizaciones de la composición descrita en el presente documento: la composición es un sólido; la composición es un líquido o un gel; la administración comprende aplicar al sujeto no humano una composición líquida que comprende el compuesto; la administración comprende, aplicar al sujeto no humano, una composición sólida que comprende el compuesto; la administración comprende pulverizar, sumergir o aplicar localmente la composición sobre el sujeto no humano; en la composición líquida el compuesto está presente a razón de 0,01 a 50,0 % en peso; en la composición líquida el compuesto está presente a razón de 0,02 a 10,0 % en peso; el sujeto no humano se selecciona de: ganado vacuno, ovejas, cabras, cerdos, perros, gatos y caballos; la administración tópica comprende proporcionar al sujeto no humano un artículo sólido que comprende la composición (por ejemplo, una etiqueta, un collar, una etiqueta de collar, una etiqueta de oreja, una etiqueta de cola, una banda para una extremidad o un ronzal); el artículo sólido comprende un material polimérico.

En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula III, o una sal del mismo, en forma de dosificación unitaria.

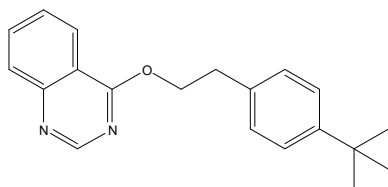
En el presente documento se describe una composición que comprende el compuesto de Fórmula III, o una sal del mismo, en la que la composición es adecuada para la administración tópica a un sujeto no humano.

En diversas realizaciones, la composición es un polvo.

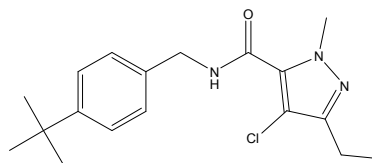
En la siguiente descripción adjunta se exponen los detalles de una o más realizaciones de la invención. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

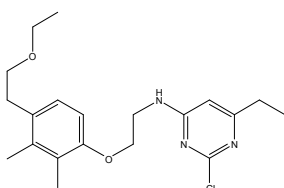
Muchos compuestos que tienen actividad como inhibidores del complejo I mitocondrial se comercializaron en la década de 1990 con el propósito de proteger a los cultivos y a otras plantas de la depredación por plagas de plantas tales como ácaros araña (por ejemplo, ácaros araña de dos manchas) o ácaros enroñadores (por ejemplo, ácaro enroñador del manzano). Estos compuestos incluyen fenazaquin (4-*ter*-butilfenetil quinazolin-4-il éter; Fórmula I), tebufenpirad (4-cloro-5-etil-2-metil-N-[(4-*ter*-butilfenil)metil]pirazol-3-carboxamida; Fórmula II), pirimidifen (5-cloro-N-[2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil]-6-etil-4-pirimidinamina; Fórmula III), tolfenpirad (4-cloro-3-etil-1-metil-N-[4-(*p*-toliloxi)encil]pirazol-5-carboxamida; Fórmula IV), fenpiroximato (*ter*-butil 4-[[1,3-dimetil-5-fenoxi-pirazol-4-il]metilidenamino]oximetil]benzoato; Fórmula V) y piridaben (4-cloro-2-*ter*-butil-5-[(4-*ter*-butilfenil)metilsulfanil]piridazin-3-ona; Fórmula VI).



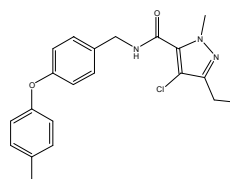
Fórmula I



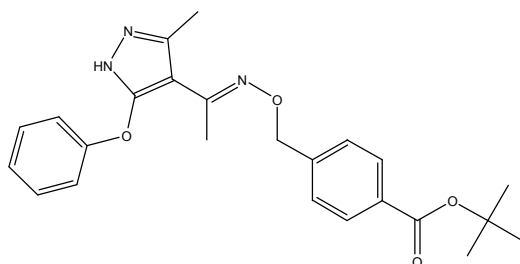
Fórmula II



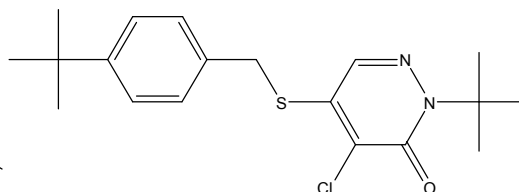
Fórmula III



Fórmula IV



Fórmula V (fenpiroximato)



Fórmula VI (piridaben)

No obstante, a pesar de actuar en un sitio conservado (coenzima Q₀ del Complejo I) e interferir con un proceso esencial (transporte de electrones mitocondrial), estos pesticidas muestran una selectividad de especie sorprendente e impredecible. Aunque principalmente se utilizan como acaricidas contra ácaros parásitos de plantas, estos compuestos generalmente demuestran mínimo impacto sobre los ácaros depredadores y muchos insectos beneficiosos en condiciones de campo (Pest Manag Sci 2005 61(2):103-10).

Un ejemplo específico de las grandes diferencias dependientes de la especie, en la potencia de inhibidores del complejo I se ve para fenazaquin en un estudio de Hackler y col. Fenazaquin es muy activo contra el áfido (pulgón) del algodón (LC₅₀ de 2,6 ppm) y contra la larva del mosquito (LC₅₀ de 0,725 ppm) pero tiene baja potencia contra la oruga medidora del repollo (LC₅₀ 188 ppm) y una actividad mayor que 400 ppm contra el gusano sureño de la raíz del maíz y el gusano cogollero del tabaco (Hackler y col. 1998 Development of broad-spectrum insecticide activity from a miticide. En: *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V* (Baker y col., editores), American Chemical Society, Washington DC, pp. 147-156). Estas diferencias de sensibilidad de especie pueden deberse a diferencias de actividad intrínsecas (es decir, cambios de sitio activo), a diferencias en el metabolismo y/o a diferencias en la penetración. Por ejemplo, fenazaquin es ampliamente metabolizado por el gusano cogollero del tabaco, lo que puede explicar la pobre eficacia contra esta especie. Además, fenazaquin es degradado más ampliamente por microsomas hepáticos de rata que por microsomas hepáticos de trucha, lo que puede explicar parcialmente la alta toxicidad del compuesto para los peces en comparación con los mamíferos. Hasta la actualidad, estas diferencias dependientes de especie en las interacciones de los compuestos con los sitios activos, o diferencias en el metabolismo o penetración, son imposibles de predecir *a priori*. Sorprendentemente los inventores descubrieron que fenazaquin (4-*ter*-butilfenetil quinazolin-4-il éter) y ciertos otros inhibidores del complejo I mitocondrial, son activos sobre las pulgas y garrapatas, dos grupos de artrópodos distantemente relacionados, que son ectoparásitos comercialmente importantes en la cría de animales.

El compuesto 5-cloro-N-[2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil]-6-etil-4-pirimidinamina, se considera como activo contra parásitos animales (ectoparásitos) tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros de la cosecha, piojos, piojos del cabello, piojos y pulgas de pájaros. Entre estos parásitos se incluyen los ectoparásitos del orden *Acari* de la familia *Ixodidae*, por ejemplo, garrapatas de ganado vacuno tales como *Boophilus* spp, por ejemplo, *Boophilus microplus*, *Boophilus decoloratus* y *Boophilus annulatus*; *Rhipicephalus* spp, tales como, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus pulchellus* y *Rhipicephalus evertsi*; *Hyalomma* spp, tales como, *Hyalomma truncatum*, *Hyalomma rufipes*, *Hyalomma detritum*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma dromedarii* y *Hyalomma anatolicum excavatum*; especies del género *Dermacentor*, tales como, *Dermacentor variabilis* y *Dermacentor andersoni*; *Amblyomma* spp, tales como, *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma herbraeum*, *Amblyomma pomposum*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma cayennense*, *Amblyomma maculatum*, *Amblyomma gemma* y *Amblyomma lepidium*; de la familia *Argasidae*, por ejemplo, *Otobius* spp, tales como, *Otobius megnini* y *Ornithodoros* spp, tales como, *Ornithodoros savignyi*, *Ornithodoros lahorensis* y *Ornithodoros tholozani*; de la familia *Psoroptidae*, por ejemplo, *Psoroptes ovis* y *Psoroptes equi*; y de la familia *Sarcoptidae*, por ejemplo, *Sarcoptes bovis* o *Sarcoptes scabiei*; ectoparásitos del orden *Diptera*, que incluye moscas mordedoras y succionadoras; ectoparásitos del orden *Phthiraptera*, que incluye piojos succionadores y masticadores; y ectoparásitos del orden *Siphonaptera*, incluyendo, pero sin limitación, la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) y la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*).

Los compuestos activos se pueden administrar por vía enteral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, pociones, composiciones líquidas de ingestión forzada, gránulos, pastas, bolos, a través de alimentación continua, supositorios.

Los compuestos se pueden administrar por vía parenteral tal como, por ejemplo, por inyecciones (por vía intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal). Los compuestos también se pueden administrar como implantes, por administración nasal, por administración dérmica, por ejemplo, en forma de inmersión o baño, pulverización, vertido, aplicación local, lavado, espolvoreo, y con la ayuda de artículos moldeados que comprenden el compuesto activo, tales como collares, etiquetas para las orejas, etiquetas para la cola, bandas para una extremidad, ronzaes y dispositivos de marcaje.

El contenido de compuesto activo de las formas de uso preparado a partir de las formulaciones disponibles en el comercio, puede variar dentro de amplios límites. La concentración de compuesto activo de las formas de uso puede ser entre 0,0000001 y 95 % en peso de compuesto activo, preferentemente entre 0,0001 y 10 % en peso.

- 5 Cuando se usa para ganado vacuno, aves de corral y animales domésticos, las combinaciones de compuesto activo se pueden aplicar como formulaciones (por ejemplo polvos, emulsiones, fluidos) que comprenden los compuestos activos en una cantidad de 1 a 80 % en peso, directamente o después de una dilución de 100 a 10.000 veces, o pueden usarse como un baño químico.

- 10 Los compuestos de fórmula III se aplican a los ectoparásitos del orden *Acari*, en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida aceptable para su uso agrícola, por ejemplo, como clorhidrato o acetato, mediante tratamiento tópico de los animales, por ejemplo, por tratamiento mediante espolvoreo, baño o pulverización con una forma de dilución acuosa. Los compuestos de Fórmula III se usan preferentemente en forma de base libre. El grado de dilución puede variar, aunque preferentemente se emplea una concentración en el intervalo de 0,01 a 50,0 %, en particular de 0,02 a 10 % en peso del principio activo. El tratamiento se repite preferentemente a intervalos de entre 7 y 21 días.

- 15 El principio activo se puede formular en forma conveniente como un polvo, concentrado de polvo, polvo humectable, concentrado emulsionable o como una solución, con adyuvantes convencionales sólidos o líquidos. Las composiciones de la invención particularmente preferidas son los concentrados líquidos, en especial aquellos que contienen preferentemente de 3,0 a 50 % en peso de principio activo, que se diluyen con agua antes de su uso. Dicho concentrado líquido incluye preferentemente un agente emulsificante, tal como, un derivado de poliglicol éter
20 derivado de un alcohol de alto peso molecular, mercaptano o alquilfenol con un óxido de alquileo, así como también, un diluyente, tal como un hidrocarburo aromático líquido o aceite mineral.

- 25 Son vehículos sólidos adecuados, por ejemplo, sales de amonio y minerales naturales molidos, tales como, caolines, arcillas, talco, yeso, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierras de diatomeas, y materiales sintéticos molidos, tales como, sílice muy disperso, alúmina y silicatos; los vehículos sólidos adecuados para gránulos son: por ejemplo, rocas naturales trituradas y fraccionadas, tales como, calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, o bien, gránulos sintéticos de harinas orgánicas e inorgánicas, y gránulos de material orgánico, tal como, serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y cañas de tabaco; son emulsionantes y/o formadores de espuma adecuados: por ejemplo, emulsionantes no iónicos y aniónicos, tales como, ésteres de ácido graso de polioxietileno, éteres de alcohol graso de polioxietileno, por ejemplo, éteres de alquilaril poliglicol, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, o bien hidrolizados de proteínas; son dispersantes apropiados: por ejemplo, licores residuales de lignina-sulfito y metilcelulosa.

- 30 En las formulaciones se pueden usar carboximetilcelulosa y polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o látex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo, o bien, fosfolípidos naturales, tales como cefalinas y lecitinas y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales. Es posible usar colorantes, tales como, pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio y Azul de Prusia, y colorantes orgánicos, tales como, colorantes de alizarina, colorantes azo y colorantes de metaloftalocianina, y nutrientes traza, tales como, sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

- 35 Por lo general las formulaciones comprenden entre 0,1 y 95 % en peso de compuesto activo, preferentemente entre 0,5 y 90 %.

La acción del compuesto de Fórmula III contra ectoparásitos animales se puede observar a partir de los siguientes ejemplos. Los ejemplos no cubiertos por el alcance de las reivindicaciones tienen fines ilustrativos.

Ejemplo 1: actividad contra larvas de *a. americanum* en un análisis de supervivencia a la inmersión.

- 45 Usando un protocolo descrito previamente que puede predecir de manera eficaz la potencia del compuesto contra garrapatas adultas en el campo (White, WH. y col., An *in vitro* larval immersion microassay for identifying and characterizing candidate acaricides. J Med Entomol. 2004 Nov; 41(6):1034-42), se distribuyeron compuestos de ensayo de una solución madre de dimetilsulfóxido (DMSO) o DMSO al 2 % solo, en una placa de 96 pocillos de fondo redondo y se mezclaron con un tampón acuoso que contenía etanol al 1 % y Tritón X100 al 0,2 %. La concentración final de DMSO no superó el 2 %. En los pocillos que contenían los compuestos de ensayo, se
50 distribuyeron garrapatas estrella solitaria en fase larvaria (*Amblyomma americanum*) y se sumergieron durante 30 minutos. A continuación, las garrapatas se introdujeron en bolsas de biopsia tisular, que se dejaron secar durante 1 hora. Después de secarse, las bolsas se incubaron a 25 °C con 95 % de humedad durante 24 horas y se contó el número de larvas vivas y muertas. En la Tabla 1 se presentan los resultados de este estudio:

Tabla 1: Número de larvas de garrapata vivas/totales, 24 horas después del tratamiento

Tratamiento:	Concentración		
DMSO	2 %		
	43/45		
Fórmula I	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/48	0/51	23/80
Fórmula II	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/69	0/77	38/85
Fórmula III	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/55	0/62	24/57
Fórmula IV	0,05 %	0,01 %	0,001 %
	0/76	0/79	58/114

Ejemplo 2: Actividad contra huevos de *C. felis*.

- 5 La evaluación de los compuestos de ensayo contra huevos de pulga es un análisis que se utiliza habitualmente para determinar la eficacia comercial contra estos insectos parásitos (McTier TL y col., Evaluation of the effects of selamectin against adult and immature stages of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs and cats. Vet Parasitol. 23 de agosto del 2000; 91(3-4):201-12; Dryden M y col., Efficacy of a topically applied formulation of metaflumizone on cats against the adult cat flea, flea egg production and hatch, and adult flea emergence. Vet Parasitol. 15 de diciembre del 2007; 150(3):263-7). Los compuestos se disolvieron en acetona y 100 µl de cada solución se colocaron en viales de vidrio de 5 ml y se dejaron secar al aire. En los viales se colocaron cuarenta huevos de pulga de gato (*Ctenocephalides felis*) que tenían menos de 48 horas de vida, así como también desechos de pulgas (principalmente materia fecal de pulgas adultas y escamas del hospedador). Los viales se taparon con toallas de papel para permitir el intercambio de aire y se incubaron a 25 °C con 90 % de humedad durante 5 días, y se contó el número de larvas. En la Tabla 2 se presentan los resultados de este estudio.

Tabla 2: Número de larvas de pulga que nacen (porcentaje de huevos totales) de 40 huevos después de 5 días de incubación.

Tratamiento:	Cantidad por vial		
Acetona	8 (20 %)		
Fórmula I	1 mg	100 µg	10 µg
	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)	4 (10 %)
Fórmula II	1 mg	100 µg	10 µg
	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)	7 (17,5 %)
Fórmula III	1 mg	100 µg	10 µg
	1 (2,5 %)	0 (0 %)	1 (2,5 %)
Fórmula IV	1 mg	100 µg	10 µg
	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (15 %)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, en la que como compuesto activo, la composición consiste en 5-cloro-N- [2- [4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil]-6-etil-4-pirimidinamina, o una sal de la misma, en forma de dosificación unitaria, para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano infestado con un ectoparásito, en el que el ectoparásito se selecciona de *Boophilis spp*, *Rhipicephalus spp*, *Dermacentor spp*, *Hyalomma spp*, *Amblyomma spp*, *Otobius spp*, *Ornithodoros spp*, *Damalinia spp*, *Stomoxys spp*, *Bovicola spp*, el orden *Diptera* o *Ctenocephalides spp*, y en el que el mamífero no humano se selecciona de ganado y mamíferos domésticos.
2. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según la reivindicación 1, en el que la composición es para administración tópica.
3. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según la reivindicación 1, en el que la composición es para administración parenteral.
4. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la composición es un sólido.
5. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la composición es un líquido o un gel.
6. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según la reivindicación 1, para pulverizar, sumergir o aplicar localmente la composición sobre el mamífero no humano.
7. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según la reivindicación 1, en el que el mamífero no humano se selecciona de ganado, ovejas, cabras, cerdos, perros, gatos y caballos.
8. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según la reivindicación 2, en el que la administración tópica comprende proporcionar al mamífero no humano un artículo sólido que comprende la composición.
9. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según la reivindicación 8, en el que el artículo sólido se selecciona de un collar, una etiqueta de collar, una etiqueta de oreja, una banda para una extremidad o un ronزال.
10. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero no humano que está infestado con un ectoparásito según la reivindicación 8, en el que el artículo sólido comprende un material polimérico.