

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 407**

51 Int. Cl.:

C07D 493/22 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012 E 17190708 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 3351546**

54 Título: **Formulaciones de moxidectina inyectables de acción prolongada**

30 Prioridad:

02.12.2011 US 201161566336 P

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

12.09.2024

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**CADY, SUSAN, MANCINI;
MA, BAOQING;
CHAPMAN, ROBERT, CLARK;
YANG, CHUNHUA y
JAIN, UDAY**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 978 407 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de moxidectina inyectables de acción prolongada

5 **CAMPO DE LA PRESENTE INVENCION**

[0001] La presente invención hace referencia a formulaciones poliméricas de moxidectina parasiticida novedosas, que se pueden administrar a animales, incluyendo perros y gatos, para el control prolongado de endoparásitos, incluyendo gusanos del corazón. La presente invención se refiere también a procedimientos de fabricación de las mismas.

10 **ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION**

[0002] Los animales y los humanos sufren de infecciones por endoparásitos, que incluyen, por ejemplo, helmintiasis, la que es causada más a menudo por un grupo de gusanos parasitarios descritos como nematodos o ascárides. Estos parásitos causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como en aves de corral. Otros parásitos que se encuentran en el tracto gastrointestinal de animales y humanos incluyen a *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos, tales como gusanos filariales y fases extraintestinales *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

[0003] Debido a los problemas de biodisponibilidad, eficacia y facilidad de dosificación, muchos agentes beneficiosos se administran preferiblemente por vía parenteral. Dado que un receptor podría recibir varias formas de administración a lo largo de la vida, es esencial que la forma de dosificación deje poco o ningún residuo indeseable. Las formas de dosificación poliméricas bioerosionables encajan a la perfección en estas aplicaciones y proporcionan la ventaja adicional de que la forma de administración de fármaco a partir de una forma de dosificación única puede tratar de manera eficaz el estado de enfermedad durante un periodo de tiempo prolongado.

[0004] Los dispositivos de liberación controlada poliméricos bioerosionables conocidos se pueden clasificar de manera general como dispositivos encapsulados o dispositivos de matriz. En los dispositivos encapsulados, el agente beneficioso (por ejemplo, fármaco) está rodeado por una capa polimérica que controla la liberación del agente beneficioso. El agente beneficioso en un dispositivo de matriz, sin embargo, se disuelve o se suspende en la matriz polimérica y se difunde a través de la matriz o se libera junto con la disolución, disgregación o descomposición o erosión de la matriz.

[0005] Con los dispositivos de matriz, se pueden incorporar los agentes beneficiosos en la matriz mediante el atrapamiento físico o se unen químicamente a la matriz. Cuando se expone a un ambiente biológico de uso, la matriz polimérica se disuelve, se desintegra, se descompone o se erosiona (es decir, se degrada) para liberar el agente beneficioso. Se necesita un esfuerzo experimental significativo para «ajustar» la formulación de polímero/agente beneficioso para permitir que sea estable y se libere a una velocidad deseada.

[0006] En lo que se refiere al tratamiento y la prevención de infestación por parásitos, una clase de agente beneficiosos particularmente importante es la lactona macrocíclica, que se puede utilizar en el tratamiento de infecciones por endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos y aves. Los compuestos que pertenecen a esta clase incluyen las avermectinas y las milbemicinas. Estos compuestos son agentes antiparasitarios potentes frente a una amplia variedad de parásitos internos y externos. Las avermectinas y las milbemicinas comparten el mismo anillo de lactona macrocíclica de 16 elementos en común; sin embargo, las milbemicinas no poseen el sustituyente de disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Además de tratar a los insectos parasitarios, las avermectinas y las milbemicinas se utilizan en el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, infecciones por ascárides, en animales de sangre caliente.

[0007] Las avermectinas pueden aislarse a partir del caldo de fermentación de una cepa productora de avermectina de *Streptomyces avermitilis* y derivados de la misma. La producción, el aislamiento y la determinación estructural de las avermectinas se documenta en Albers-Schonberg, et. al, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 4216-4221 y todas las referencias citadas en el mismo. La descripción de las características morfológicas del cultivo se da a conocer en la Patente de Estados Unidos N°. 4.310.519.

[0008] Las milbemicinas son derivados de aglicona de las avermectinas, tales como aquellas descritas, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N°. 4.144.352; 4.791.134; y 6.653.342. Un antihelmíntico particularmente importante de esta familia incluye moxidectina, tal como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N°. 7.348.417; US4900753; US4988824; US5106994; US7645863; y 4.916.154 (y las referencias citadas en las mismas). Para milbemicinas, entre otros, se hace referencia a Vercruysse, J. y Rew, R.S., editores, *Macrocylic Lactones in Antiparasitic Therapy*, CABI International 2002; Campbell, William C., editor, *Ivermectin and Abamectin*, Springer-Verlag, 1989; 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, Patente de Estados Unidos N°. 4.134.973 y EP 0 677 054.

[0009] El documento US 6.162.820 (de Merial) da a conocer combinaciones de fipronil e ivermectina (una

ivermectina) de acción prolongada.

[0010] El documento US 6.733.767 (de Merck) da a conocer una composición polimérica líquida para liberación controlada de eprinomectina, que consiste esencialmente en el principio activo, PLGA, y una mezcla de disolventes. La composición forma un depósito tras ser inyectada en un animal.

[0011] El documento US 6.797.701 (de Pfizer) da a conocer formulaciones de 13-monosacárido 5-oxima que consisten esencialmente en el principio activo y el éter de glicol.

[0012] El documento US 7.326.428 (de la Universidad de Rutgers) da a conocer (en su apartado de antecedentes) ivermectina encapsulada en microesferas de PLGA (50:50). La liberación pulsada posterior de este agente, *in vivo*, demostró ser dependiente de la tasa de degradación de la matriz polimérica.

[0013] El documento US 2004/0241204 (de Martinod et al.) da a conocer miniimplantes o gránulos de liberación sostenida que en combinación pueden proporcionar un nivel en sangre de ivermectina activa durante un periodo preferiblemente desde 1 hasta 4 semanas. Se da a conocer una lista de polímeros potenciales, que incluyen PLGA, poliaminoácidos, PGS y Biopol.

[0014] El documento WO 2003/004059 A1 da a conocer el uso de un agente antiparasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento de infecciones por ectoparásitos.

[0015] También se combinó con éxito la ivermectina con PLGA para producir una matriz de administración de fármaco biodegradable para ser utilizada en perros (Clark et al., AJVR 2004).

[0016] ProHeart 6 (producto de moxidectina de liberación sostenida de Pfizer) proporcionó microesferas estériles de moxidectina, sin embargo, el producto fue retirado el 3 de septiembre de 2004 debido a sucesos negativos, que incluían muerte, demostrando de este modo el desafío importante de producir formulaciones capaces de administrar de manera segura agentes beneficiosos, en particular moxidectina, durante periodos largos de tiempo.

[0017] En vista de referencias anteriores, existen varios ejemplos de formulaciones en «microesferas» de lactona macrocíclica, así como formulaciones de «tipo deposito polimérico líquido», pero los inventores no tienen conocimiento de ninguna forma de dosificación de *implantes sólidos* de moxidectina polimérica en el momento de la presentación de esta divulgación.

[0018] A pesar del progreso excelente en la investigación antiparasitaria, permanece la preocupación en lo que respecta a informes cada vez más habituales de resistencia entre parásitos veterinarios (Parasitology 2005, 131, S179-190). Se han planteado otras preocupaciones relacionadas con potenciales efectos adversos sobre insectos que residen en estiércol que son esenciales para la degradación del estiércol con respecto a endectocidas. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad persistente de tratamientos novedosos de endectocidas y antihelmínticos en la medicina veterinaria. Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones poliméricas de moxidectina parasitocida novedosas, así como procedimientos para la fabricación de las mismas.

[0019] La citación o la identificación de cualquier documento en esta solicitud no representa una admisión de que tal documento esté disponible como técnica anterior a la presente invención.

CARACTERÍSTICAS DE LA PRESENTE INVENCION

[0020] Un primer objetivo de la presente invención es dar a conocer formulaciones poliméricas que contienen moxidectina de acción prolongada que son eficaces en la prevención de infestación de animales por endoparásitos, que incluyen a gusanos del corazón, durante como mínimo varios meses y hasta un periodo tan prolongado como seis meses o más. También se dan a conocer procedimientos para la fabricación de formulaciones poliméricas de acción prolongada. De manera específica, la presente invención proporciona, entre otros, un implante polimérico sólido de acción prolongada para animales no humanos que comprende PLGA y moxidectina amorfa.

[0021] En una realización preferida, el implante de la presente invención tiene una proporción de L:G de aproximadamente 50-75 % hasta aproximadamente 25-50 % de L:G; más preferiblemente, la proporción de L:G es 75:25.

[0022] El implante sólido preferiblemente es activo frente a endoparásitos durante un periodo superior a 3 meses, más preferiblemente durante un periodo superior a 4 meses o incluso más preferiblemente durante un periodo superior de 6 meses.

[0023] En una realización preferida, los endoparásitos son gusanos del corazón.

[0024] En una realización preferida, los animales son gatos o perros o ganado.

[0025] En otro aspecto, la presente invención da a conocer también un procedimiento de fabricación del implante sólido de la presente invención que comprende las etapas de:

- a) producir una solución de moxidectina y PLGA en un disolvente adecuado;
- b) añadir de 0 a 1 % (p/p) de antioxidante;
- c) eliminar el disolvente utilizando un medio de secado adecuado;
- d) someter el material seco de la etapa c a extrusión a una temperatura adecuada para producir cadenas poliméricas;
- e) recortar o reducir de algún otro modo el tamaño de las cadenas poliméricas, fabricando de esta manera el implante.

[0026] En una realización preferida, el disolvente es cloruro de metileno y el medio de secado es un secador por aspersión Buchi.

[0027] En una realización preferida, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura adecuada para conservar la moxidectina en un estado amorfo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la extrusión no se lleva a cabo a una temperatura superior a 180 °C. Preferiblemente, la extrusión se puede llevar a cabo entre 110 °C y 180 °C. Más preferiblemente, la extrusión se lleva a cabo a 118 °C.

[0028] En una realización, una solución de moxidectina, opcionalmente antioxidantes que incluyen BHT, y poli d lactida-glicolida (desde aproximadamente 75:25 de L:G hasta aproximadamente 25:75 de L:G) se produce en un disolvente adecuado, por ejemplo, cloruro de metileno, y se seca mediante pulverización, seguido de la extrusión a aproximadamente 118°C. En una realización, las microesferas implantables se recortan de las cadenas poliméricas resultantes.

[0029] Estas y otras realizaciones se divulgan o son evidentes a partir de y son abarcadas por la siguiente Descripción Detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0030] Las figuras marcadas con un asterisco (*) representan la materia incluida solamente a modo de referencia.

[0031] La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplos, pero que no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor en combinación con los dibujos que la acompañan, en los que:

*Figura 1 representa un diagrama de flujo que resume las formas cristalinas de moxidectina divulgadas y transformaciones a las mismas y a partir de las mismas;

*Figura 2A representa una DSC de moxidectina (lote S090601, forma amorfa);

*Figura 2B representa una DSC de moxidectina (lote S080701, forma amorfa);

*Figura 3 representa una PRXD de moxidectina (lote S090601, forma amorfa);

*Figura 4 representa un ciclo de DSC de calentamiento - enfriamiento - calentamiento (20-193-20-250 °C) de moxidectina (lote S090601);

*Figura 5 representa un ciclo de DSC de calentamiento - enfriamiento - calentamiento (20-198-20-250 °C) de moxidectina (lote S090601);

*Figura 6 representa un ciclo de DSC de calentamiento - enfriamiento - calentamiento (20-220-20-250 °C) de moxidectina (lote S090601);

*Figura 7 representa una curva de MDSC de moxidectina (lote S090601);

*Figura 8 representa un patrón de difracción de polvo mediante rayos X (PXRD) de moxidectina (ahora Forma A) después del calentamiento a 190 °C (lote S090601);

*Figura 9 representa el espectro de IR de moxidectina (parte superior: moxidectina amorfa, lote S090601; parte inferior: moxidectina cristalina transformada térmicamente, Forma A);

*Figura 10 representa el espectro Raman de moxidectina (negro: moxidectina amorfa, lote S090601; gris: moxidectina cristalina transformada térmicamente);

*Figura 11 muestra imágenes microscópicas de moxidectina en fase caliente (lote S090601);

*Figura 12 es una imagen de cristal de moxidectina recristalizado a partir de MeOH (moxidectina·(MeOH)_x);

*Figura 13 muestra la PXRD de cristales de moxidectina/MeOH secados con aire (moxidectina·(MeOH)_x);

*Figura 14 es un TGA de cristales de moxidectina/MeOH secados con aire;

*Figura 15. DSC de cristales de moxidectina/MeOH secados con aire;

*Figura 16 presenta una imagen de cristal de moxidectina que es el resultado de recristalización del (lote S090601) a partir de EtOH (forma amorfa);

*Figura 17 presenta la PXRD de cristales de moxidectina/EtOH secados con aire (moxidectina·(EtOH)_x);

*Figura 18 presenta el TGA de cristales de moxidectina/ EtOH secados con aire;

*Figura 19 presenta la DSC de cristales de moxidectina/ EtOH secados con aire;

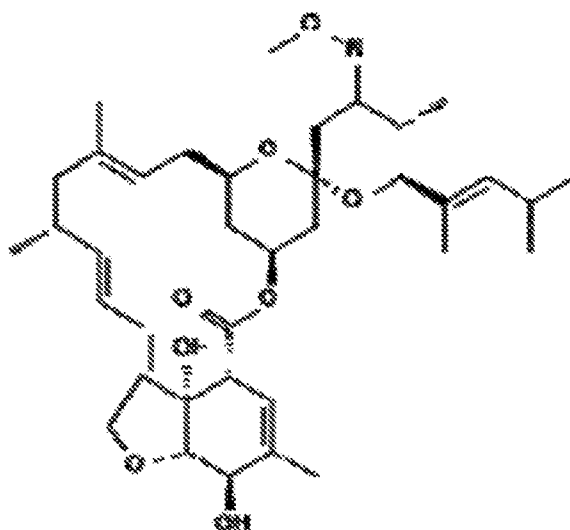
*Figura 20 presenta la DSC de cristales de moxidectina/ EtOH secados al vacío;

*Figura 21 presenta la PXRD de cristales de moxidectina/EtOH después del secado al vacío a 95°C;

- *Figura 22 presenta la estructura molecular de moxidectina/ EtOH que muestra su conexión de enlaces de hidrógeno;
- *Figura 23 presenta un diagrama de empaquetamiento que muestra sus canales porosos en la dirección [100];
- *Figura 24 presenta una imagen de cristal de moxidectina que es el resultado de recrystalización del (lote S090601) (amorfo) a partir de IPA (moxidectina (iPrOH)_x);
- 5 *Figura 25 presenta la PXRD de cristales de moxidectina/IPA secados con aire (moxidectina (iPrOH)_x);
- *Figura 26 presenta una imagen de cristal de moxidectina recrystalizado a partir de IPA (lote 070201);
- *Figura 27 presenta la TGA de cristales de moxidectina/IPA secados con aire;
- *Figura 28 presenta la DSC de cristales de moxidectina/IPA secados con aire;
- *Figura 29 presenta la DSC de cristales de moxidectina/IPA secados al vacío;
- 10 *Figura 30 presenta una imagen de cristal de moxidectina recrystalizado a partir de n-Butanol (moxidectina·(n-BuOH)_x);
- *Figura 31 presenta la PXRD de cristales de moxidectina/n-Butanol secados con aire (moxidectina·(n-BuOH)_x);
- *Figura 32 presenta el TGA de cristales de moxidectina/ n-Butanol secados con aire;
- *Figura 33 presenta la DSC de cristales de moxidectina/ n-Butanol secados con aire;
- *Figura 34 presenta la DSC de cristales de moxidectina/ n-Butanol secados al vacío a 60 °C;
- 15 *Figura 35 presenta la PXRD de cristales de moxidectina/ n-Butanol después del secado al vacío a 65 °C;
- *Figura 36 presenta la DSC de cristales de moxidectina/n-Butanol secados al vacío a TA (moxidectina·(n-BuOH)_x);
- *Figura 37 presenta una imagen de cristal de moxidectina recrystalizado a partir de metilciclohexano (moxidectina·(MCH)_x);
- *Figura 38 presenta la PXRD de cristales de moxidectina/MCH secados con aire (moxidectina (MCH)_x);
- 20 *Figura 39 presenta el TGA de cristales de moxidectina/MCH secados con aire;
- *Figura 40 presenta la DSC de cristales de moxidectina/MCH secados con aire;
- *Figura 41 presenta una superposición de PXRD de moxidectina/MCH secada con aire, moxidectina/MeOH y moxidectina transformada térmicamente;
- Figura 42 representa implantes poliméricos de acuerdo con la presente invención;
- 25 Figura 43 representa la DSC de flujo de calor para 2 implantes poliméricos diferentes, en donde el Lote 438-148 está cubierto por la presente invención;
- Figura 44 presenta la liberación in vitro para una formulación de acción prolongada (Lote 438-148) que contiene moxidectina amorfa, 75:25 DLG, 0,4 iv;
- *Figura 45 muestra la liberación in vitro para una formulación de acción prolongada (Lote 588-17) que contiene
- 30 moxidectina cristalina (Forma A), 75:25 DLG, 0,4 iv;
- Figura 46 muestra los niveles en plasma de moxidectina para caninos implantados con la formulación de acción prolongada de moxidectina amorfa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 35 **[0032]** Las formas cristalinas de moxidectina divulgadas en el presente documento y las composiciones que comprenden las formas son altamente eficaces en el tratamiento o profilaxis de parásitos en o sobre mamíferos, peces y aves, y en particular, gatos, perros, caballos, pollos, cerdos, ovejas y ganado con el objetivo de eliminar estos huéspedes de todos los parásitos que se hallan de manera común en mamíferos, peces y aves.
- 40 **[0033]** Los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento también son activos contra las plagas que dañan materia agrícola y se pueden utilizar de manera eficaz para tratar y proteger plantas, cultivos, material de propagación de plantas, propiedades que contienen madera o derivan de madera, de plagas dañinas.
- 45 **[0034]** Tal como se utiliza en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a menos que se especifique lo contrario. En esta divulgación y en las reivindicaciones, los términos, tales como «comprende», «que comprende», «que contiene» y «que tiene» y similares pueden tener el significado atribuido a ellos en la ley de Patentes de Estados Unidos y pueden significar «incluye», «que incluye» y similares; del mismo modo «que consiste esencialmente en» o «consiste esencialmente» tiene el significado atribuido en la ley de Patentes
- 50 de Estados Unidos y el término es abierto, lo que permite la presencia de más de aquello que se enumera siempre y cuando las características básicas o nuevas de aquello que se enumera no se cambien por la presencia de más de aquello que se enumera, pero excluye las realizaciones de técnicas anteriores.
- [0035]** A menos que se indique específicamente lo contrario o sea evidente por el contexto, «agente activo» o
- 55 «principio activo» o «agente terapéutico» tal como se utiliza en esta memoria descriptiva, significa moxidectina amorfa,



MOXIDECTINA

5 **[0036]** Las realizaciones adicionales de los objetivos de la presente invención serán evidentes tal como se describe en el presente documento.

10 **[0037]** Las formas y los solvatos de moxidectina se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación de los procedimientos conocidos (es decir, procedimientos que se han utilizado hasta ahora o descrito en la literatura química); o los procedimientos descritos en una o más de las Patentes de Estados Unidos 4.199.569; 4.310.519; 4.423.209; 4.427.663; 4.457.920; 4.806.527; 4.831.016; 4.855.317; 4.859.657; 4.871.719; 4.873.224; 4.874.749; 4.895.837; 4.906.619; 4.920.148; 4.963.582; 4.973.711; 4.978.677; 5.015.630; 5.023.241; 5.030.622; 5.055.454; 5.055.596; 5.057.499; 5.077.308; 5.089.490; 5.162.363; 5.169.839; 5.208.222; 5.244.879; 5.262.400; 5.830.875; 7.250.402; y EP 0 214 731. Los expertos en la técnica entenderán que el orden de transformaciones sintéticas
15 utilizadas puede variar y dependerá de los factores, tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia con grupo protector que se adopta.

[0038] Las formas de moxidectina puede fabricarse de acuerdo con los procedimientos resumidos en la Figura 1.

20 **[0039]** Se puede distinguir la moxidectina amorfa de la moxidectina cristalina (Polimorfo A), por ejemplo, mediante cristalografía de rayos X (Figura 2A).

[0040] Con el aumento de la temperatura, la moxidectina amorfa muestra una transición vítrea a 115 °C, se cristaliza a 175 °C a Polimorfo A, se funde a 206 °C y finalmente se descompone a 230 °C. La moxidectina fundida se convierte
25 en amorfa después del enfriamiento. La moxidectina (lote 090601) se cristalizó a 175 °C y la moxidectina (lote 080701) no se cristalizó.

[0041] Los términos utilizados en el presente documento tendrán su significado habitual en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables de fórmula (I) son,
30 como el término halógeno, términos colectivos para las listas individuales de los miembros de grupo individual. El prefijo Cn-Cm indica en cada caso el posible número de átomos de carbono en el grupo.

[0042] El término «animal» se utiliza en el presente documento para incluir a todos los mamíferos, aves y peces e incluye también a todos los animales vertebrados, incluyendo a los seres humanos. También se incluye a un animal
35 individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo etapas embrionaria y fetales.

[0043] Se pueden añadir colorantes a las formulaciones de la presente invención. Los colorantes contemplados por la presente invención son aquellos habitualmente conocidos en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, colorantes, FD&C Blue #1 Aluminum Lake, caramelo, colorante basado en óxido de hierro o una mezcla de
40 cualquiera de los anteriores. Los colorantes orgánicos y el dióxido de titanio son especialmente apreciados. Los intervalos preferidos incluyen desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 25 %.

[0044] La formulación puede comprender también un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, este agente está normalmente presente en una proporción desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 1
45 % (p/v), y siendo especialmente preferida desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,05 % (p/v).

[0045] En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son aquellos convencionales en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de los mismos.

[0046] El profesional en la técnica conoce bien los adyuvantes de formulación y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan de manera general mediante mezclado simple de los constituyentes, tal como se definen anteriormente. De manera ventajosa, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y, a continuación, se añaden otros ingredientes o adyuvantes.

[0047] Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes inertes, tales como, antioxidantes, conservantes o estabilizadores de pH. Estos compuestos se conocen bien en la técnica de las formulaciones. Los antioxidantes, tales como alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado) monotioglicerol y similares, se pueden añadir a la presente formulación. Generalmente los antioxidantes se añaden a la formulación en cantidades desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2,0 %, basándose en el peso total de la formulación, siendo especialmente preferido desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1,0 %. Los conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se utilizan de forma adecuada en la formulación en cantidades que oscilan desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 %, siendo especialmente preferido desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 %. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y similares. Los intervalos preferidos de estos compuestos incluyen desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 %.

[0048] Se contemplan también los compuestos que estabilizan el pH de la formulación. De nuevo, tales compuestos se conocen bien por un experto en la técnica, así como también, como utilizar estos compuestos. Los sistemas tampón incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados entre el grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio. Los intervalos preferidos de pH incluyen desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6,5.

[0049] En una realización de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 60 % (p/v). En otra realización de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % o de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 % (p/v). En otra realización adicional de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración desde aproximadamente 50 % (p/v). En otra realización adicional de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 35 % (p/v), aproximadamente 45 % (p/v) o aproximadamente 50 % (p/v).

[0050] En una realización de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 % de peso/volumen. En otra realización de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 0,1 a 2 % en peso/volumen. En otra realización adicional de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración desde aproximadamente 0,25 hasta 1,5 % en peso/volumen. En otra realización adicional de la presente invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1 % en peso/volumen.

[0051] La composición que contiene el agente activo de la presente invención se puede administrar de manera continua para el tratamiento o la profilaxis utilizando procedimientos conocidos. De manera general, una dosis desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de días, semanas o meses, aunque se indiquen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y las mismas, se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Forma parte de la capacidad rutinaria del médico determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos.

[0052] En una realización, el tratamiento se lleva a cabo con el fin de administrar al animal, en una única ocasión, una dosis que contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg del agente activo.

[0053] En otra realización, la cantidad del principio activo para aves y otros animales que tienen tamaños pequeños es superior a aproximadamente 0,01 mg/kg, y en otra realización para el tratamiento de aves y otros animales de tamaño pequeño, la cantidad del agente activo es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso de animal.

[0054] Los ayudantes de formulación, tales como materiales inertes, tensioactivos, disolventes y otros aditivos se

conocen y se describen también, por ejemplo, en: Watkins, «Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers», 2ª Edición, Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2ª edición, J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª edición, Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley y Wood, «Encyclopedia of Surface Active Agents», Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, «Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte» [Surface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, «Chemische Technologie» [Chemical Technology], Volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª edición. 1986.

[0055] Los agentes activos farmacéuticos adicionales pueden utilizarse con las composiciones de la presente invención. Los agentes activos que incluyen principios plaguicida o veterinariamente activos, que incluyen, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas, también pueden añadirse a las composiciones de la presente invención. Los agentes antiparasitarios pueden incluir agentes ectoparasitocidas y endoparasitocidas.

[0056] Se pueden utilizar otros agentes activos que se conocen bien en la técnica en las composiciones de la presente invención (ver, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, editor Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005) e incluyen, pero no se limitan a, acarbose, acepromazina maleato, acetaminofeno, acetazolamida, sodio de acetazolamida, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, amikacina, ácido aminocaproico, sulfato hidrogenado de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitraz, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de amfotericina B, amfotericina B basada en lípido, ampicilina, amprolio, antracitas (oral), antiveneno, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, a sparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofin, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budesónida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, salmón calcitonina, calcitriol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanilo sodio, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, sodio de cefazolina, cefixima, cefoperazona sódica, sodio de cefotaxima, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clortiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulón, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina/actinomomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferroxamina, deracoxib, acetato de desloreline, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanterol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenaco sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/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, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (OXYGLOBIN®), heparina, hetalmidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiurea, hydroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, imipenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humana), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato de sodio, hierro dextrano, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina HCl, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína, lincomicina, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato de metenamina/hipurato, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlono, midazolam milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidecina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas de narcóticos (opiáceo), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetrón, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacino, oxacilina

sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, disodio de pamidronato, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, penicilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glucosaminoglicano polisulfatado, ponazurilo, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de propionibacterium acnes, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrofilico de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampin, s-adenosil-metionina (SAMe), solución salina/laxante hiperosmótico, selamectina, selegilina /l-deprenilo, sertralina, sevelámero, sevoflurano, silimarina/cardo lechoso, bicarbonato de sodio, sulfonato de poliestireno de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimetoxina, sulfadimetoxina/ormetoprima, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiabendazol, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tiotropina, tiamulina, disodio de ticarcilina, tiletamina /zolazepam, tilmocina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido tolfenámico, topiramato, tramadol, acetónido de triamcinolona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilacina, yohimbina, zafirlucast, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y las mezclas de los mismos.

[0057] Los compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, por ejemplo, fipronil, se conocen bien en la técnica y son adecuados para ser combinados con la moxidectina. Los ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131 (cada una asignada a Merial Ltd., Duluth, GA).

[0058] Se pueden añadir una o más lactonas macrocíclicas (además de la moxidectina) que se describen anteriormente, que actúan como un acaricida, agente antihelmíntico e insecticida, a las composiciones de la presente invención. Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1.694.554 y milbemecinas, tales como milbemectina, milbemecina D 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 Estados Unidos N.ºs. 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131.

[0059] En otra realización, también se puede añadir la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGRs, insect growth regulators) a las composiciones de la presente 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 del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N.ºs. 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010, así como también, las Patentes de Estados Unidos N.ºs. 6.096.329 y 6.685.954. Los ejemplos de IGRs adecuados para el uso incluyen, pero no se limitan a, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, novalurón, piretroides, formamidinas y 1-(2, 6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.

[0060] En otra realización adicional de la presente invención, se pueden añadir también insecticidas y acaricidas adulticidas a la composición de la presente invención. Estos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y las mezclas de los mismos) y piretroides, y carbamatos (que incluyen, pero no se limitan a, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, metiocarb, metolcarb, promacilo, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamilo, tiocarboxima y tiofanox).

[0061] En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más agentes antinematodos que incluyen, pero no se limitan a, agentes activos en las clases de compuestos de benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos. En algunas realizaciones, los benzimidazoles que incluyen, pero no se limitan a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo o,o-dimetilo pueden incluirse en las composiciones.

[0062] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol que incluyen, pero no se limitan a, tetramisol, levamisol y butamisol. En otras realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina que incluyen, pero no se limitan a, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos de organofosfatos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cumafós, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfós, monocrotófos, TEPP y tetraclorvinfos.

[0063] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos de fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en diferentes formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closilato de tenio y metiridina; colorantes de cianina, que incluyen cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos que incluyen bitoscanato, suramina sódica, ftalofina y diferentes productos naturales que incluyen, pero no se limitan a, higromicina B, α -santonina y ácido kaínico.

[0064] En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden incluir agentes antitrementados. Los agentes antitrementados adecuados incluyen, pero no se limitan a, los miracilos, tales como miracilo D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diferentes compuestos de bisfenol conocidos en la técnica que incluyen hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolan; diferentes compuestos de salicilanilida que incluyen tribromosalán, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

[0065] Se pueden utilizar de manera ventajosa los compuestos anticéstodos en las composiciones de la presente invención que incluyen, pero no se limitan a, arecolina en distintas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

[0066] En otras realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra los parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofós, bromofós-etilo, carbofenotión, clorfenvinfós, clorpirifós, crotoxfós, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, yodofenós, malatión, naled, fosadona, fosmet, foxim, propetanfós, ronnel, stirofós, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianato acetato de isobornilo, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, deet, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoidol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridindicarboxilato (MGK-326) y 2-(octilto)etanol (MGK-874).

[0067] Un agente antiparasitario, que se puede combinar con la moxidectina para formar una composición, puede ser un péptido o una proteína biológicamente activos, que incluye, pero no se limita a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina, que conduce a la parálisis y la muerte de parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsida (véanse, Willson et al., Parasitology, enero de 2003, 126(Pt 1):79-86).

[0068] Un agente insecticida, que se puede combinar con la moxidectina para formar una composición, puede ser una espinosina (por ejemplo, spinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido, tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen anteriormente y, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N°. 4.742.060 o en EP 0 892 060. Estaría dentro de la capacidad del experto decidir qué compuesto individual se puede utilizar en la formulación de la presente invención para tratar una infección particular por un insecto.

[0069] En determinadas realizaciones, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la presente invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

[0070] En otra realización, las composiciones de la presente invención pueden incluir de manera ventajosa uno o más compuestos de la clase de compuestos de isoxazolina. Estos agentes activos se describen en los documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.

[0071] En otra realización, se puede añadir ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) a las composiciones de la presente invención. Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N°. 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como aquellos descritos en la literatura mencionada anteriormente.

[0072] En otra realización, los compuestos antihelmínticos de la clase de amino acetónitrilo (AAD) de compuestos, tales como monepantel (ZOLVIX) y similares, pueden añadirse a las composiciones de la presente invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2004/024704; Sager et al., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature volumen 452, 13 de marzo de 2008, 176-181. Las composiciones de la presente invención pueden incluir también los compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino, tales como los descritos en US 2008/0312272 de Soll et al., y los derivados de tioamida de estos compuestos, tal como se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 12/582.486, presentada el 20 de octubre de 2009.

[0073] Las composiciones de la presente invención se pueden combinar también con los compuestos de

paraherquamida y los derivados de estos compuestos, que incluyen derquantel (véanse, Ostlind et al., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; y Ostlind et al., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de paraherquamida es una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol con actividad contra determinados parásitos (véase, Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380 y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Adicionalmente, la familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionados, tales como marcfortinas A-C, también es conocida y se puede combinar con las formulaciones de la presente invención (véase, J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 y Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Se pueden encontrar referencias adicionales a los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, la Patente de Estados Unidos N°. 5.703.078 y la Patente de Estados Unidos N°. 5.750.695.

[0074] Cuando se añade un agente antihelmíntico a la composición de la presente invención, también se puede usar la composición para tratar endoparásitos, tales como, aquellos helmintos seleccionados entre el 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*. En otra realización, las composiciones de la presente invención son adecuados para el control de plagas, tales como insectos seleccionados entre el grupo que consiste en *Blattella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

[0075] Los nematodos fitoparásitos incluyen, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonolaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Helicotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

[0076] Adicionalmente, con o sin otros agentes plaguicidas añadidos a la composición, la presente invención también se puede utilizar para tratar otras plagas que incluyen, pero no se limitan a plagas:

- (1) del orden de Isopoda, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* and *Porcellio scaber*;
- (2) del orden de Diplopoda, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*;
- (3) del orden de Chilopoda, por ejemplo, *Geophilus carpophagus* y *Scutigera* spp.;
- (4) del orden de Symphyla, por ejemplo, *Scutigera* spp.;
- (5) del orden de Thysanura, por ejemplo, *Lepisma saccharina*;
- (6) del orden de Collembola, por ejemplo, *Onychiurus armatus*;
- (7) del orden de Blattaria, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;
- (8) del orden de Hymenoptera, por ejemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;
- (9) del orden de Siphonaptera, por ejemplo, *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus* spp.;
- (10) del orden de Anoplura (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;
- (11) de la clase de Arachnida, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Eutetranychus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptura oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Steneotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*;
- (12) de la clase de Bivalvia, por ejemplo, *Dreissena* spp.;
- (13) del orden de Coleoptera, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceutorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psyllodes*, *Heteronychus arator*, *Hylamorphia elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hyper a postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monoctonus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominico*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternuchus* spp., *Symphytes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;
- (14) del orden de Diptera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;
- (15) de la clase de Gastropoda, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.; de la clase de helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*,

Ancylostoma ceylanicum, *Ancylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostromylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schisto-* somen spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;

(16) del orden de Heteroptera, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavalerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesmaquadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(17) del orden de Homoptera, por ejemplo, *Acyrtosiphon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonosceles* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneiocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Dorsalis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfeella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyramiformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspis* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictoccephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialetrodes vaporariorum*, *Trioxa* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;

(18) del orden de Isoptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(19) del orden de Lepidoptera, por ejemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *dheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysis ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatilis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

(20) del orden de Orthoptera, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*;

(21) del orden de Thysanoptera, por ejemplo, *Baliothrips bififormis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(22) de la clase de Protozoa, por ejemplo, *Eimeria* spp.

[0077] En cada aspecto de la presente invención, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse contra una plaga única o combinaciones de las mismas.

[0078] Se describe la invención con más detalle, por ejemplo, mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Se tendrá un mejor entendimiento de la presente invención y de sus numerosas ventajas de los siguientes ejemplos no limitativos que se proporcionan a modo de ilustración. Para los expertos en la técnica resultará evidente que estos ejemplos son no limitativos y que son posibles procedimientos similares para lograr las siguientes transformaciones.

[0079] Los ejemplos y las secciones marcados con asteriscos (*) representan la materia incluida solamente a modo de referencia.

***Ejemplo 1 - Producción y análisis de formas cristalinas de moxidectina**

Procedimientos.

[0080] *Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, Differential Scanning Calorimetry)*. Las muestras se sometieron a tres modos de pruebas con Q100 de TA Instruments para determinar las posibilidades térmicas.

5 1. Se utilizó el procedimiento de DSC convencional que implica las siguientes etapas:

- a) Equilibrar a 20 °C durante 3 minutos.
- b) Rampa 10 °C / minuto hasta 250 °C [CALOR]

10 2. La DSC modulada con la siguiente secuencia de etapas:

- a) Equilibrar a 200 °C.
- b) Modular $\pm 1^\circ\text{C}$ cada 60 segundos.
- c) Isotérmico durante 5 minutos.
- d) Rampa 50 °C por minuto hasta 200 °C.

15 3. El procedimiento de calor-enfriamiento-calor a un intervalo de temperaturas más alto:

- a) Equilibrar a 20 °C durante 3 minutos.
- b) Rampa 10 °C / minuto hasta 200 °C [CALOR]
- c) Rampa 10 °C / minuto hasta 20 °C [ENFRIAMIENTO]
- d) Rampa 10 °C / minuto hasta 250 °C [CALOR]

25 **[0081]** *Análisis termogravimétrico (TGA)*. El TGA se llevó a cabo en un instrumento de TGA Perkin Elmer Pyris 1. Las muestras se equilibraron a 22 °C durante 1 minuto, a continuación, se aplicó calor con una rampa de 10 °C / minuto hasta 300 °C.

30 **[0082]** *Difracción de muestra en Polvo de Rayos X (XRPD)*. Las muestras se obtuvieron a temperatura ambiente en XRD-6000 de Shimadzu. Las condiciones de mediciones isotérmicas fueron las siguientes:

Objetivo:	Cu
Voltaje:	40 kV
Corriente:	40 mA
Rendija de divergencia:	1,0 mm
Rendija de antidispersión:	1,0 mm
Rendija receptora:	0,15 mm
Monocromador:	Ninguno
Rendija detectora:	0,15 mm
Intervalo de rastreo:	desde 2 hasta 40 grados
Velocidad de rastreo:	1 grado/minuto
Tamaño de la etapa:	0,02 grados
Tiempo preseleccionado:	1,20 segundos

35 **[0083]** Los difractogramas de XRPD de las muestras se compararon con respecto a la posición pico y la intensidad relativa, los desplazamientos de picos y la presencia o la carencia de picos en determinadas regiones angulares.

40 **[0084]** *Microscopía óptica*. Las fotomicrografías ópticas se obtuvieron a temperatura ambiente en un microscopio con luz polarizada Axioskop 40 de Zeiss. Bajo la luz reflectada y la iluminación rasante, se capturaron las imágenes con un aumento de 5X mediante una cámara con dispositivo de acoplamiento de carga (CCD) y se procesaron y aumentaron utilizando el software Axiovision Versión 4.3

45 **[0085]** *Espectroscopia de infrarrojos con reflectancia total atenuada (ATR-IR)*. Se utilizaron un accesorio de ATR con diamante (Smart Orbit) y un FTIR de Nicolet 6700 FTIR de ThermoFisher bajo las siguientes condiciones para los instrumentos: 1) Intervalo de rastreo: desde 4000 hasta 650 cm^{-1} ; 2) 32 rastreos; y 3) resolución de 4 cm^{-1} .

[0086] *Espectroscopia Raman*. Se utilizó el microscopio DXR Raman de ThermoFisher bajo las siguientes condiciones para los dispositivos: 1) Tiempo de exposición = 20 segundos; 2) 32 rastreos; 3) 24 rastreos de muestra; y 4) 32 rastreos de base.

[0087] *Análisis gravimétrico por absorción de humedad (SGA).* Utilizando un SGA100 dinámico de VTI, se obtuvieron los perfiles de adsorción y desorción bajo las siguientes condiciones: 1) Isotérmico a 25 °C; 2) Tiempo de equilibrio máximo de 10 minutos; 3) 0,0010 % en peso en 5 minutos; y 4) % de HR (Humedad Relativa) durante las etapas desde 5 hasta 95, y desde 95 hasta 5 con aumentos de 5 %.

[0088] *Análisis térmico de moxidectina comercial (Lote #S090601)* La DSC convencional del lote S090601 está representado en la Figura 2A. Muestra un suceso endotérmico a 114 °C, que se atribuye a la transición vítrea de la moxidectina. Empezando desde 174 °C, presenta una exoterma amplia centrada en 186 °C, que es supuestamente la cristalización de moxidectina gomosa. Inmediatamente después de la cristalización, aparece una endoterma aguda a 206 °C, que demuestra el punto de fusión de la Forma A de moxidectina cristalina. La moxidectina empieza a descomponerse a una temperatura superior 230 °C. La PXRD confirma que la moxidectina original (lote S090601) es amorfa, tal como se muestra en la Figura 3.

[0089] Para entender mejor su comportamiento térmico, se llevaron a cabo varios experimentos del ciclo de calentamiento-enfriamiento-calentamiento. En el primer experimento, la moxidectina se enfrió hasta 193 °C, que era justo por encima de la temperatura de cristalización, tal como se muestra en la Figura 4. El experimento de recalentamiento demostró que la muestra contenía todavía una determinada cantidad de material amorfo debido a la presencia de la transición vítrea a 105 °C. En cambio, el segundo ciclo de calentamiento mostró una endoterma de fusión sin evidencia de cristalización. Esto indica que la cristalización de moxidectina se completó durante el ciclo inicial de calentamiento. Después del enfriamiento de la muestra desde 198 °C hasta una temperatura inferior a la temperatura de cristalización observada previamente (Figura 5), el recalentamiento no mostró ninguna evidencia de la transición vítrea observada previamente, sugiriendo que toda la moxidectina se cristalizó durante el primer ciclo de calentamiento. Esto se respalda adicionalmente por la observación del punto de fusión incluso cuando no se observó ninguna transición de cristalización durante el segundo ciclo de calentamiento. Después del enfriamiento de la muestra desde 220 °C (Figura 6), que era superior al punto de fusión, pero inferior a la temperatura de descomposición, el segundo ciclo de calentamiento mostró solamente la transición vítrea, indicando que la muestra se vuelve amorfa tras el enfriamiento del material fundido.

[0090] La DSC modulada se muestra en la Figura 7. Este resultado es coherente con aquellos obtenidos a partir de la DSC convencional. Una transición vítrea apareció durante el experimento con flujo de calor reversible, mientras que la entalpía de relajación, la cristalización y la descomposición se observaron bajo las condiciones de flujo de calor irreversible. La fusión tuvo lugar en los modos de flujo de calor reversible e irreversible.

[0091] *Moxidectina transformada térmicamente.* Se colocó aproximadamente 1 g de moxidectina (lote S090601) en un vial de vidrio, que, a continuación, se colocó en un baño de aceite caliente a ~ 190 °C y se mantuvo a aquella temperatura durante aproximadamente 5 minutos. Tras el enfriamiento el material se volvió ligeramente amarillo. Se recogió el sólido amarillento y se trituró en un mortero y mano. Para elevar la pureza de la moxidectina que había sido sometida a estas condiciones, se llevaron a cabo HPLC y LC-MS. El polvo se analizó mediante la espectroscopia de difracción de rayos X en polvo (PXRD). El patrón de PXRD muestra significativos picos de difracción indicadores de la presencia de una cantidad considerable de material cristalino, aunque todavía permanece una determinada cantidad de material amorfo, tal como se evidencia mediante la capa envolvente en el modelo de difracción. Esto indica que la moxidectina amorfa cristaliza tras el calentamiento hasta 190 °C (Figura 8).

[0092] Los espectros IR y Raman de moxidectina amorfa y cristalina transformada térmicamente se muestran en la Figura 9 y la Figura 10. En comparación con la moxidectina amorfa, la moxidectina cristalina muestra dos picos agudos, 3471 cm⁻¹ y 3541 cm⁻¹ superpuestos sobre el pico amplio alrededor de 3500 cm⁻¹. La vibración de tensión de carbonilo de moxidectina cristalina muestra un desplazamiento de rojo claro desde 1707 cm⁻¹ hasta 1712 cm⁻¹. Esto demuestra que estos picos en el IR se pueden utilizar para distinguir la forma cristalina de la moxidectina amorfa.

[0093] Se tomó una imagen microscópica de la fase caliente (Figura 11) de esta transición térmica. La mayor parte de moxidectina amorfa mostró un fenómeno humectante alrededor de 120 °C. La humidificación aumentó de manera significativa con el aumento de temperatura y pareció que la muestra fluía, indicando que la muestra había experimentado una transición vítrea. Esto va en paralelo a la observación con DSC. Entre 120 y 170 °C, la muestra se mantuvo en este estado gomoso. A aproximadamente 185 °C, empezaron a aparecer puntos blancos y apareció una gran área de «cristales prismáticos» a 190 °C. Se desarrollaron más cristales con el aumento de temperatura hasta 205 °C. Por encima de 210 °C, los cristales empezaron a fundirse hasta su finalización a 218 °C. El compuesto se descompuso alrededor de 230 °C. El experimento microscópico de fase caliente verificó el resultado con DSC, confirmando la transformación de moxidectina desde el estado amorfo a través de la transición vítrea hasta un estado gomoso seguido de cristalización y posterior fusión hasta la descomposición.

[0094] *Preparación y caracterización de moxidectina/MeOH.* A 0,5 ml de metanol a 50-60 °C se le añadió de manera gradual moxidectina amorfa (lote #S090601) hasta que la solución resultó saturada. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y después de un periodo corto de tiempo se formaron cristales en forma de varillas. El sólido se filtró y la imagen de cristal se muestra en la Figura 12. Los cristales eran birrefringentes, indicativo de cristalinidad. Los cristales de moxidectina/MeOH se secaron con aire durante 1 hora. La difracción de rayos X con polvo confirmó su alto grado de cristalinidad (Figura 13).

[0095] El análisis térmico de cristales de moxidectina·MeOH secados con aire demostró una pérdida de peso del 0,98% entre 50-150 °C (Figura 14). El compuesto se descompone a temperatura superior a 250 °C.

[0096] La DSC no mostró la pérdida de disolvente correspondiente debido a su bajo contenido. Muestra una exoterma pequeña a aproximadamente 150 °C, a continuación, se funde a 214 °C (Figura 15). El pico pequeño a 150 °C es el resultado de la evaporación de disolvente o transición de fase. El punto de fusión es muy próximo a aquel obtenido de la moxidectina amorfa, sugiriendo que podrían tener la misma forma.

[0097] *Preparación y caracterización de moxidectina EtOH.* A 1 ml de etanol se le añadió de manera gradual moxidectina amorfa (lote #S090601) a 50-60 °C hasta que la solución se saturó. La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y rápidamente se formaron cristales grandes que tenían dimensiones de aproximadamente 2 mm x 2 mm x 0,5 mm. Un cristal representativo se trituró y se tomó la imagen de cristal, que se muestra en la Figura 16.

[0098] Los cristales de moxidectina·EtOH se separaron y se secaron con aire durante 2 horas. Los cristales se molieron con un mortero y mano y se analizaron mediante la difracción de rayos X en polvo y el análisis térmico. La PXRD muestra un patrón de difracción fuerte (Figura 17), que es diferente del de moxidectina·MeOH, lo que indica que tienen diferentes formas cristalinas.

[0099] El análisis termogravimétrico de moxidectina·EtOH secada con aire mostró una pérdida de peso del 11,87 % tras el calentamiento de 25 a 200 °C (Figura 18). Esta pérdida de peso corresponde aproximadamente a dos moles de etanol por un mol de moxidectina. El cálculo teórico basado en moxidectina:etanol = 1:2 proporciona el contenido en peso de etanol del 12,57 % que es congruente con el valor experimental. El compuesto se descompone por encima de 250 °C.

[0100] La DSC de este material muestra una endoterma aguda con un hombro a 90 °C, que probablemente corresponde a la pérdida de etanol tal como se muestra en la Figura 19.

[0101] Los cristales de moxidectina EtOH se secaron al vacío a 100 °C durante 4 horas. La DSC muestra que la moxidectina secada al vacío se volvió amorfa (Figura 20). Esto se confirma adicionalmente mediante la difracción de rayos X en polvo. Solamente unos pocos picos pequeños dispersados aparecen en la PXRD (Figura 21), debido probablemente a la destrucción incompleta de la estructura tras la eliminación del disolvente.

[0102] Se determinó la estructura de un cristal individual de moxidectina·EtOH cristalina demostrando un grupo espacial $P2_1$ monoclinico con los parámetros de celda $a = 11,2731(15) \text{ \AA}$, $b = 8,9286(12) \text{ \AA}$, $c = 21,955(3) \text{ \AA}$, $\beta = 93,623(2)^\circ$, $V = 2205,4(5) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$.

[0103] Existen una molécula de moxidectina y dos de etanol por una unidad asimétrica, tal como se muestra en la Figura 22. Esto concuerda con el resultado de TGA. Un etanol está unido a hidrógeno con un grupo hidroxilo de moxidectina como donante y el otro etanol está unido a través de hidrógeno a otro grupo hidroxilo de moxidectina como aceptor. Las moléculas de moxidectina están conectadas una con la otra mediante enlaces de hidrógeno, formando un canal a lo largo de la dirección a cristalográfica, en la que se acomodan las moléculas de etanol (Figura 23).

[0104] *Preparación y caracterización de moxidectina IPA.* A 1 ml de solución de isopropanol se le añadió de manera gradual moxidectina amorfa (lote #S090601) hasta su saturación a 50-60 °C. La solución resultante se enfrió y se mantuvo a temperatura ambiente dando como resultado la formación rápida de cristales prismáticos grandes. Se tomó la imagen de cristal y se mostró en la Figura 24. Los cristales de moxidectina-IPA se aislaron y se secaron con aire durante 2 horas. La difracción de rayos X en polvo muestra que estos cristales son altamente cristalinos (Figura 25). Cuando se utilizó moxidectina (lote #070201, que no contiene BHT) para la cristalización, también se formaron los cristales tal como se muestra en la Figura 26. El análisis térmico de cristales de moxidectina·IPA secados con aire mostró una pérdida de peso única del 14,87 % entre 25 y 200 °C (Figura 27). Esta pérdida de peso corresponde aproximadamente a dos moles de IPA por moxidectina. El cálculo teórico basado en moxidectina:IPA = 1:2 proporciona el contenido en peso de IPA del 15,78 % que es razonablemente congruente con los datos experimentales. El compuesto se descompone por encima de 250 °C.

[0105] La DSC de este material demostró una endoterma aguda con un hombro a 90 °C (Figura 28), que probablemente corresponde a la pérdida de disolvente de IPA. El pico pequeño a 130 °C es el resultado de la evaporación de disolvente o transición de fase y precisa de investigación adicional.

[0106] Los cristales de moxidectina IPA se secaron al vacío a 100 °C durante 30 minutos. La DSC muestra que la moxidectina secada al vacío se vuelve amorfa (Figura 29).

[0107] *Preparación y caracterización de moxidectina n-Butanol.* A 0,5 ml de n-butanol, se le añadió de manera gradual moxidectina amorfa (lote #S090601) hasta su saturación (manteniendo la temperatura entre 50-60 °C). A continuación,

la mezcla se transfirió a -10 °C durante la noche, el tiempo durante el cual se formaron los cristales (Figura 30). Los cristales de moxidectina/n-butanol se separaron y se secaron con aire durante 2 horas. La difracción de rayos X en polvo muestra que estos cristales son altamente cristalinos (Figura 31).

5 **[0108]** El análisis térmico de moxidectina·n-butanol secado al aire demostró una pérdida de peso del 14,94 % tras el calentamiento entre 25 y 150 °C (Figura 32). La pérdida de peso corresponde a 1,5 moles de n-butanol por un mol de moxidectina. El cálculo teórico basado en moxidectina:n-butanol = 1:1,5 proporciona el contenido en peso de n-butanol del 14,78 %. El compuesto se descompone por encima de 250 °C.

10 **[0109]** La DSC muestra una endoterma aguda a 65 °C (Figura 33), que probablemente corresponde a la pérdida de n-butanol. La moxidectina desolvatada se funde a 215 °C, que corresponde al punto de fusión del Polimorfo A. La temperatura de desolvatación es relativamente baja en comparación con moxidectina EtOH y moxidectina IPA, sugiriendo que n-butanol está poco unido a la molécula de moxidectina.

15 **[0110]** Para confirmar el proceso de desolvatación de moxidectina·n-butanol, los cristales se secaron al vacío a 60 °C durante 2 horas. La DSC y la PXRD muestran que la moxidectina secada al vacío se volvió amorfa después del secado (Figura 34 y 35). Las condiciones de secado menos rigurosas no desolvataron de manera exitosa el material (Figura 36).

20 **[0111]** *Preparación y caracterización de moxidectina MCH.* A 1 ml de solución de metilciclohexano (MCH), se le añadieron aproximadamente 500 mg de moxidectina amorfa (lote #S090601) mientras se calentaba hasta 50-60 °C y la mezcla se concentró mediante evaporación. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió hexano y se formó un precipitado sólido. El sólido se lavó con hexano y se secó a temperatura ambiente durante un periodo corto de tiempo (imagen, figura 37). La difracción de rayos X en polvo demostró su cristalinidad (figura 38).

25 **[0112]** El análisis térmico del cristal de Moxidectina·MCH secado al aire mostró una pérdida de peso del 1,68 % tras el calentamiento de 50 a 150 °C (figura 39). El compuesto se descompone por encima de 250 °C. La DSC demostró un punto de fusión aparente a 211 °C (figura 40). Esta temperatura de fusión concuerda con la del sólido transformado térmicamente y la Moxidectina·MeOH, lo que implica que son la misma forma cristalina. Además, los patrones de PXRD de los cristales de moxidectina obtenidos a partir de metanol y MCH son idénticos (figura 13 para MeOH frente a figura 41 para MCH) confirmando aún más la similitud de las formas cristalinas de los dos sistemas disolventes

30 **[0113]** *Conclusiones.* Se obtuvieron una serie de formas cristalinas de moxidectina a partir de disolventes alcohólicos, incluidos metanol, etanol, IPA y butanol, etc. Las preparadas a partir de metanol y metilciclohexano tienen esencialmente los mismos patrones de PXRD que las transformadas térmicamente, lo que indica que tienen una forma cristalina similar. La recristalización de moxidectina en etanol, IPA y n-butanol produce sus respectivos solvatos. Los solvatos de moxidectina·EtOH y moxidectina·IPA se vuelven amorfos después de la pérdida de disolventes, mientras que de manera sorprendente e inesperada, el moxidectina·n-butanol permanece cristalino tras la rápida eliminación del disolvente. La moxidectina cristalina es casi no higroscópica, mientras que la moxidectina amorfa es ligeramente higroscópica.

Ejemplo 2 - Preparación de implantes poliméricos de liberación lenta que comprenden moxidectina y perfiles de liberación in vitro.

45 **[0114]** *Resumen.* Las propiedades de forma cristalina del API de moxidectina se representan en las figuras 2-8 y 10-12: incluyendo temperatura de transición vítrea, cristalización y fusión del cristal. Se prepararon implantes poliméricos que contenían moxidectina amorfa (cubierta por la presente invención) o cristalina (fuera del alcance de la presente invención). Para los implantes de moxidectina amorfa, la temperatura del proceso se mantuvo entre ~120-170°C. Los inventores prevén que cualquier temperatura por encima de 120 °C (pero por debajo de la temperatura de descomposición de la moxidectina) sería aceptable, ya que la moxidectina fluiría por encima de su temperatura de transición vítrea y se extruiría más fácilmente al aumentar la temperatura (es decir, de 120 a 170 °C). Los inventores encontraron de manera sorprendente e inesperada que la moxidectina cristaliza por encima de 170 °C. Por lo tanto, existe un estrecho intervalo de temperatura que es óptimo para la preparación de los implantes de la presente invención, y el procesamiento a una temperatura superior a la temperatura de recristalización, aunque va en contra de las expectativas, no es deseable para producir implantes que contienen moxidectina amorfa. Cuando se procesa a temperaturas entre 180 y 210 °C, la moxidectina amorfa cristaliza y esta transición tiene el efecto de alterar el perfil de liberación de cualquier implante polimérico producido.

50 **[0115]** *Implantes poliméricos.* Se preparó una solución de moxidectina (40 % p/p), BHT (1,4 %) y poli D lactida-glicolida (75:25 L:G; 0,4 iv) en cloruro de metileno y se secó por pulverización en un secador por pulverización Buchi. El polvo secado por pulverización se colocó en el plastómetro Tenius Olsen y se extruyó a 118 °C. La hebra de polímero resultante de ~0,8 mm de diámetro se cortó en pequeños gránulos de ~2 mm de longitud. Se colocaron cinco gránulos en un vial de centelleo que contenía 10 ml de SDS al 2 % en PBS, pH 7. Se prepararon viales por triplicado y se colocaron en un baño de agua con agitación a 37 °C (120 rpm). La solución se extrajo en cada punto de muestreo, se reemplazó con SDS al 2 % fresco en PBS y se analizó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la figura 44.

El perfil de liberación in vitro se proporciona en la figura 44. Además, las muestras fueron analizadas por DC (figura 43). La moxidectina era amorfa en las muestras de gránulos.

[0116] En un lote alternativo, se preparó una solución de moxidectina (40 % p/p), BHT (1,4 %) y poli d lactida-glicolida (75:25 L:G; 0,4 iv) en cloruro de metileno y se secó por pulverización en un secador por pulverización Buchi. El polvo secado por pulverización se colocó en una extrusora de un solo husillo de 3/8" (matriz "short land" de 0,75 mm, husillo mezclador alargado, microalimentador K-Tron ajustado a 24 g/h) y se extruyó a 130 °C. La hebra de polímero resultante de ~0,8 mm de diámetro se cortó en pequeños gránulos de aproximadamente 2 mm de longitud. Se colocaron cinco gránulos en un vial de centelleo que contenía 10 ml de SDS al 2 % en PBS, pH 7. Se prepararon viales por triplicado y se colocaron en un baño de agua con agitación a 37 °C (120 rpm). La solución se extrajo en cada punto de muestreo, se reemplazó con SDS fresco al 2 % en PBS y se analizó mediante HPLC. Los datos de disolución in vitro se muestran en la figura 45.

Ejemplo 3 - Perfil plasmático de moxidectina en caninos inyectados con implantes poliméricos.

[0117] El día 0, a cinco animales caninos se les administró por vía subcutánea una inyección de 4 implantes (que contenían 2000 mcg de moxidectina amorfa, 75:25 DLG (0,4 iv), preparada como el lote nº 438-148 anterior), se utilizó una aguja de implante separada que contenía el número apropiado de implantes para cada animal tratado. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente de 5 a 7 ml) en tubos heparinizados etiquetados individualmente. El plasma se recuperó y se almacenó congelado en alícuotas hasta que se requirió para el ensayo. Los resultados de los datos del estudio canino se muestran en figura 46. Además, las muestras de implantes también se analizaron mediante DSC e IR, lo que determinó que la moxidectina estaba amorfa en el implante.

[0118] son Habiendo descrito así en detalle las realizaciones preferidas de la presente invención, debe entenderse que la descripción anterior de la presente invención pretende ser ilustrativa y no limitada a detalles particulares establecidos en la descripción anterior, ya que son posibles muchas variaciones aparentes de los mismos. A los expertos en la técnica se les pueden ocurrir diversos cambios o modificaciones en la realización descrita. Estas variaciones, cambios y modificaciones se pueden realizar sin apartarse del alcance de la presente invención definido por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Implante polimérico de acción prolongada para animales no humanos que comprende PLGA y moxidectina amorfa, en el que el implante es un implante sólido.
2. Implante de la reivindicación 1, en el que el PLGA tiene una relación L:G de aproximadamente 50-75 % a aproximadamente 25-50 % L:G.
- 10 3. Implante de la reivindicación 1, en el que la relación L:G es 75:25.
4. Implante de la reivindicación 3 que es activo contra endoparásitos durante un período superior a 3 meses.
5. Implante de la reivindicación 4 que es activo contra endoparásitos durante un período superior a 4 meses.
- 15 6. Implante de la reivindicación 5 que es activo contra endoparásitos durante un período superior a 6 meses.
7. Implante de la reivindicación 1, en el que los endoparásitos son gusanos del corazón.
- 20 8. Implante de la reivindicación 1, en el que los animales son gatos, perros o ganado.
9. Procedimiento para la fabricación del implante de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 25 a) producir una solución de moxidectina y PLGA en un disolvente adecuado;
- b) añadir de 0 a 1 % (p/p) de antioxidante;
- c) eliminar el disolvente utilizando un medio de secado adecuado;
- d) someter el material seco de la etapa c a extrusión a una temperatura adecuada para producir cadenas poliméricas;
- e) recortar o reducir de algún otro modo el tamaño de las cadenas poliméricas, produciendo de esta manera el implante.
- 30 10. Procedimiento de la reivindicación 9, en el que el disolvente es cloruro de metileno y el medio de secado es un secador por pulverización Buchi.
11. Procedimiento de la reivindicación 9, en el que la extrusión se realiza a una temperatura adecuada para retener la moxidectina en un estado amorfo.
- 35 12. Procedimiento de la reivindicación 11, en el que la extrusión no se realiza por encima de 180 °C.
13. Procedimiento de la reivindicación 12, en el que la extrusión se realiza entre 110 °C y 180 °C.
- 40 14. Procedimiento de la reivindicación 13, en el que la extrusión se realiza a 118 °C.

FIG. 1

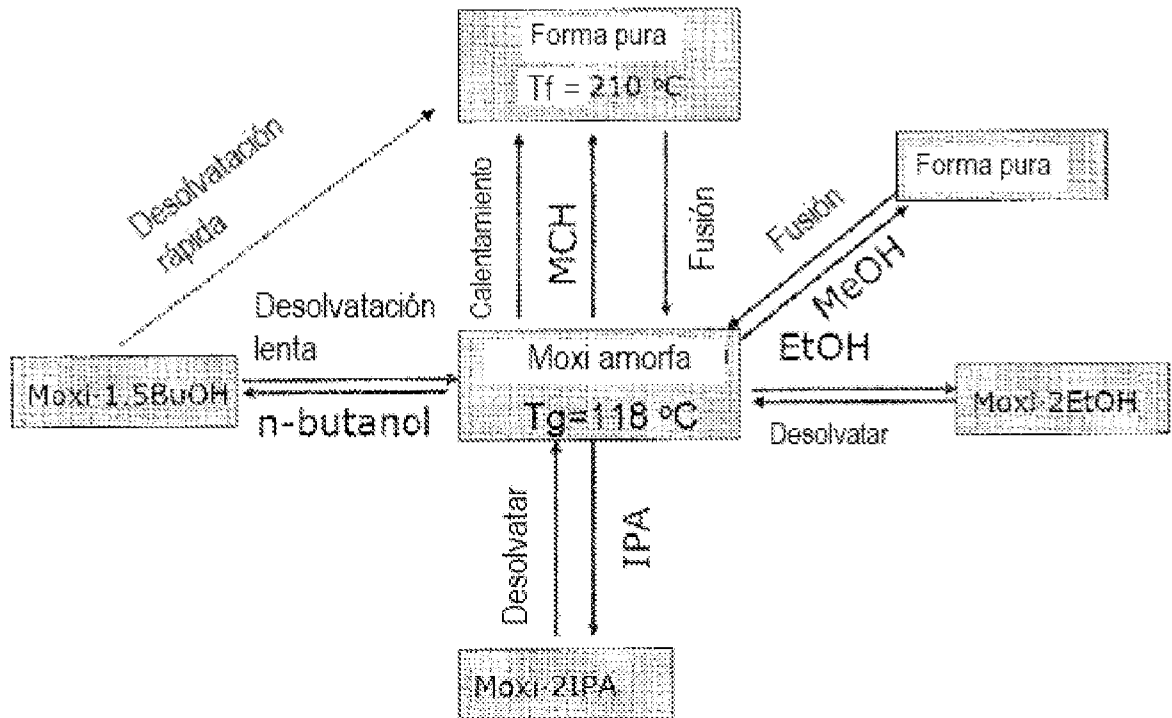


FIG. 2A

DSC convencional del lote de Moxidectina S090601

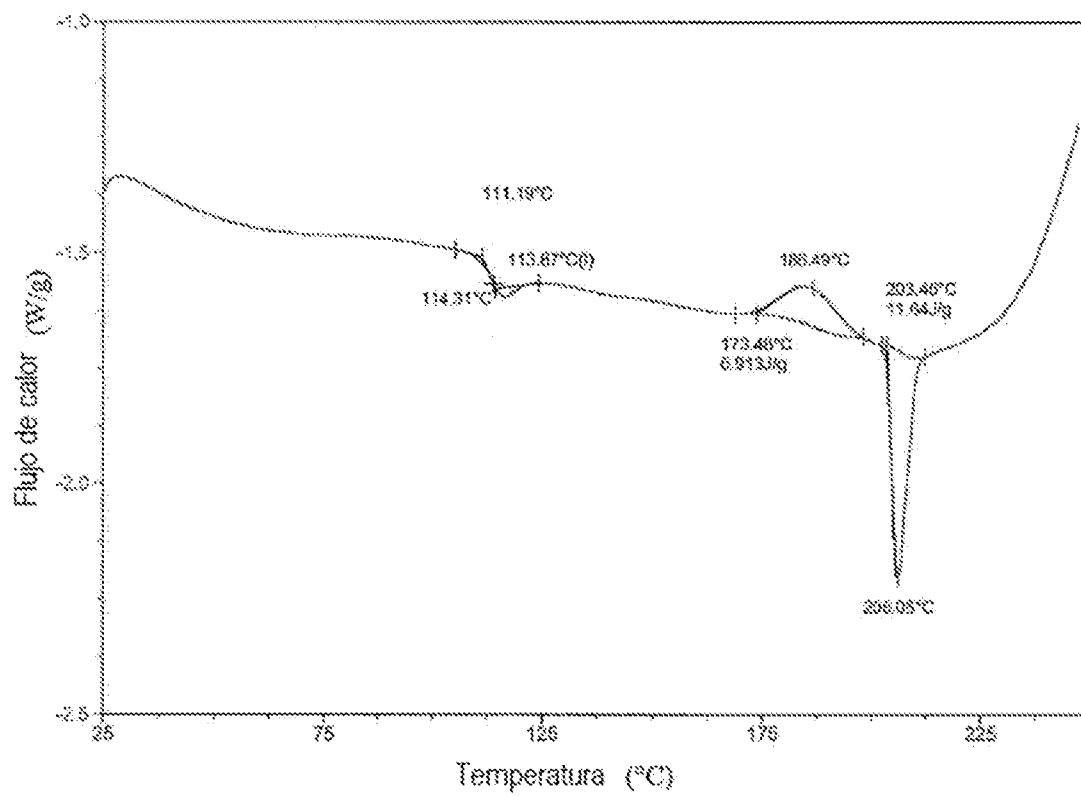


FIG. 2B

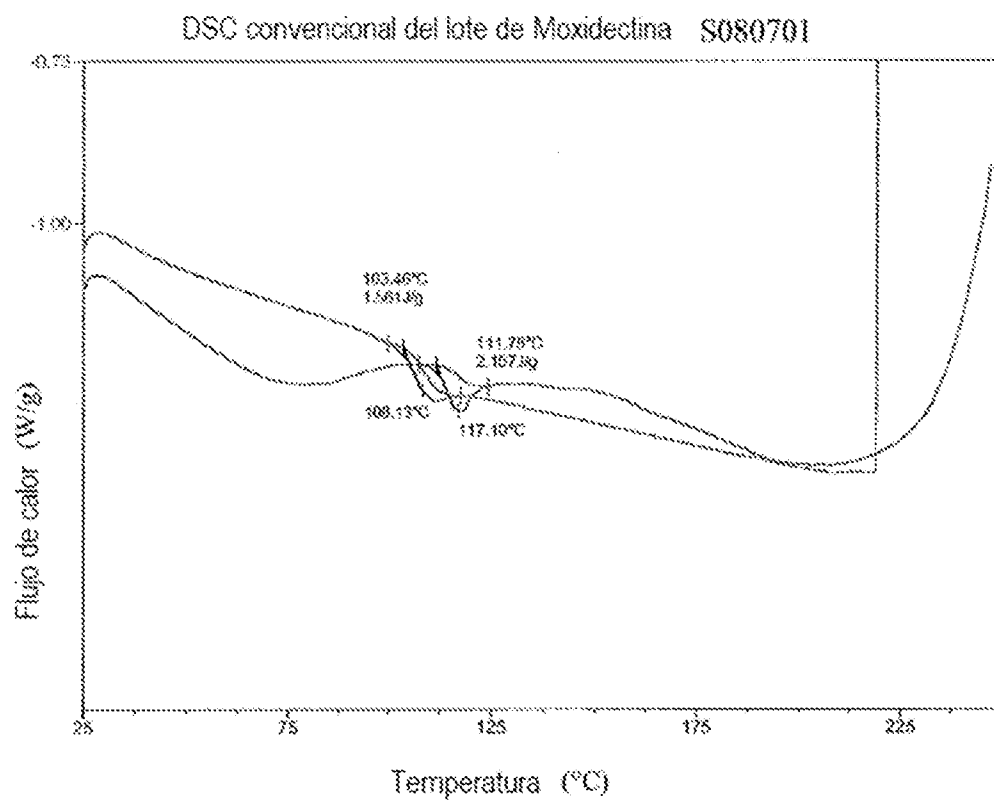
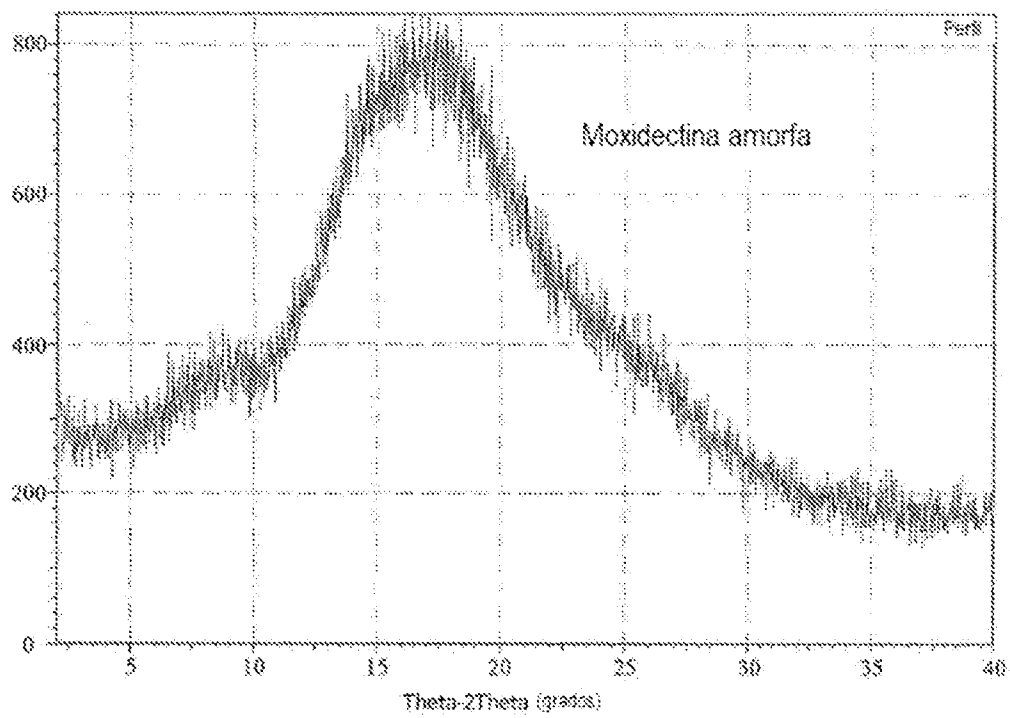


FIG. 3

PRXD del lote de Moxidectina S090601



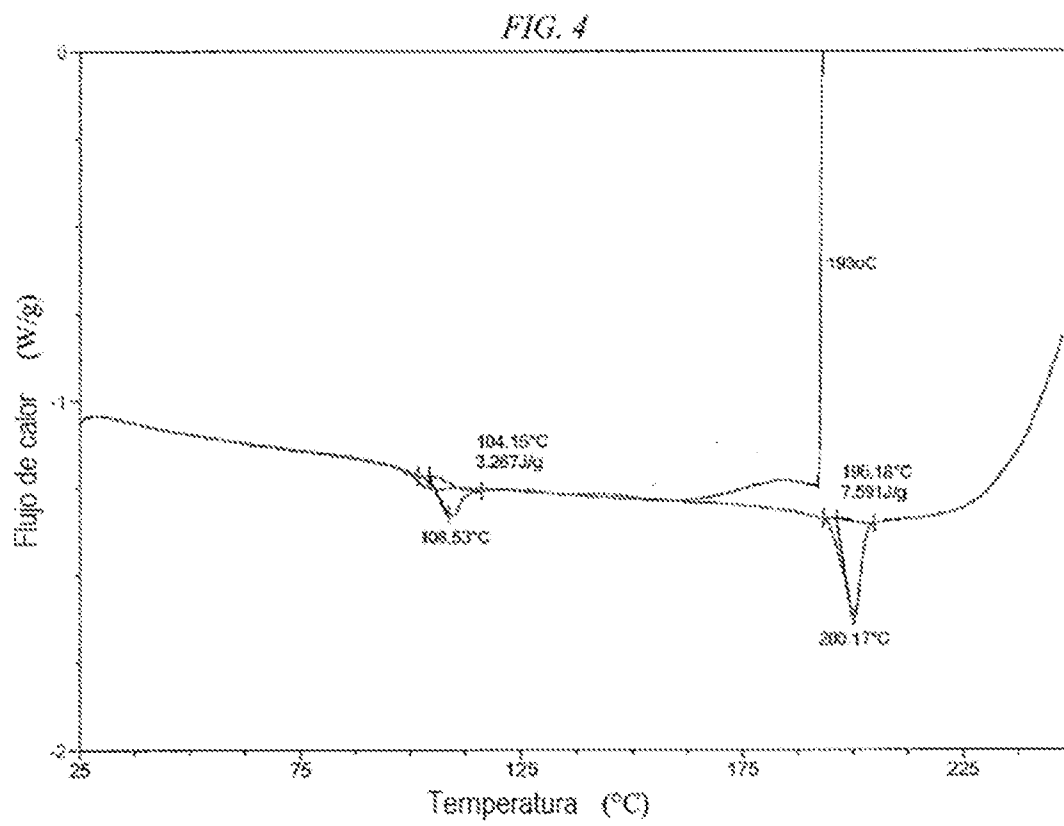
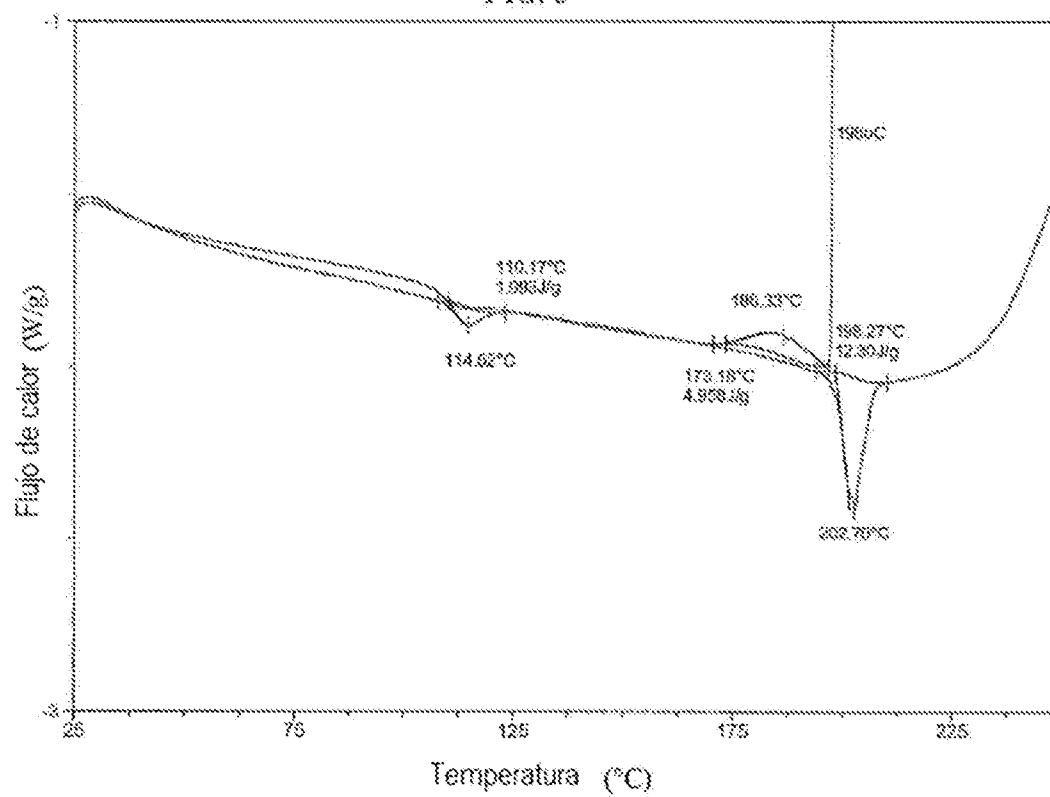


FIG. 5



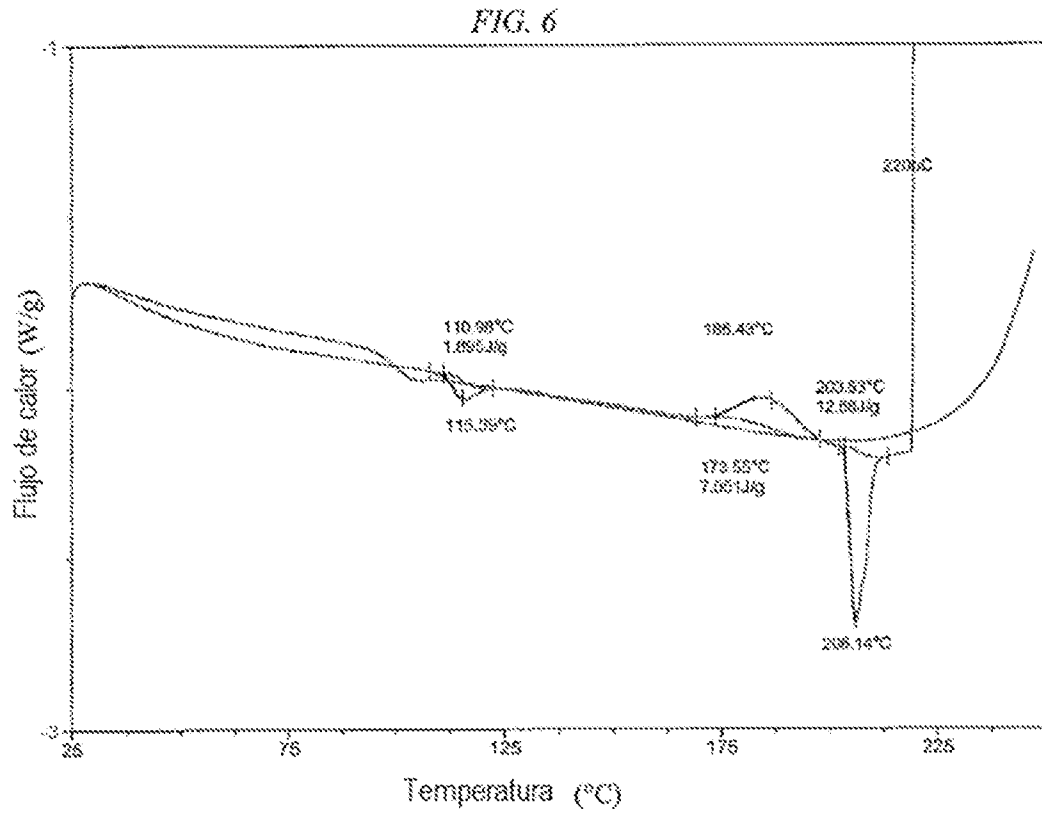


FIG. 7

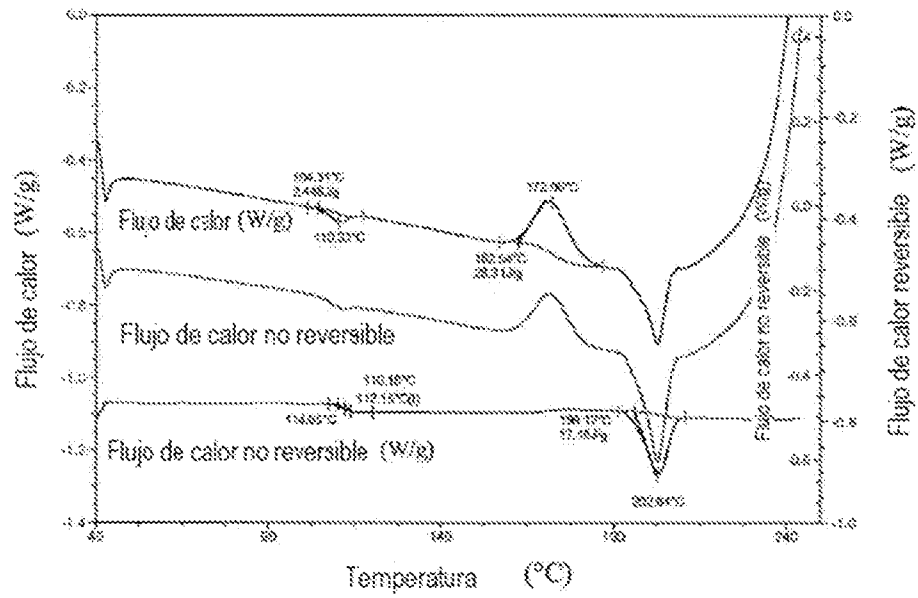


FIG. 8

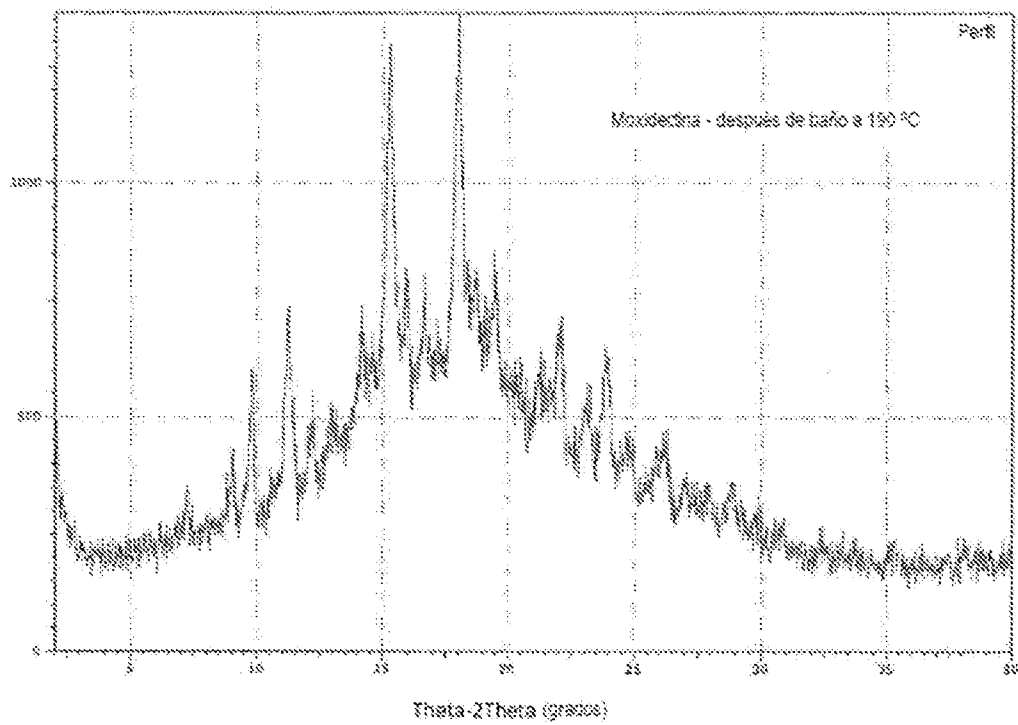


FIG. 9

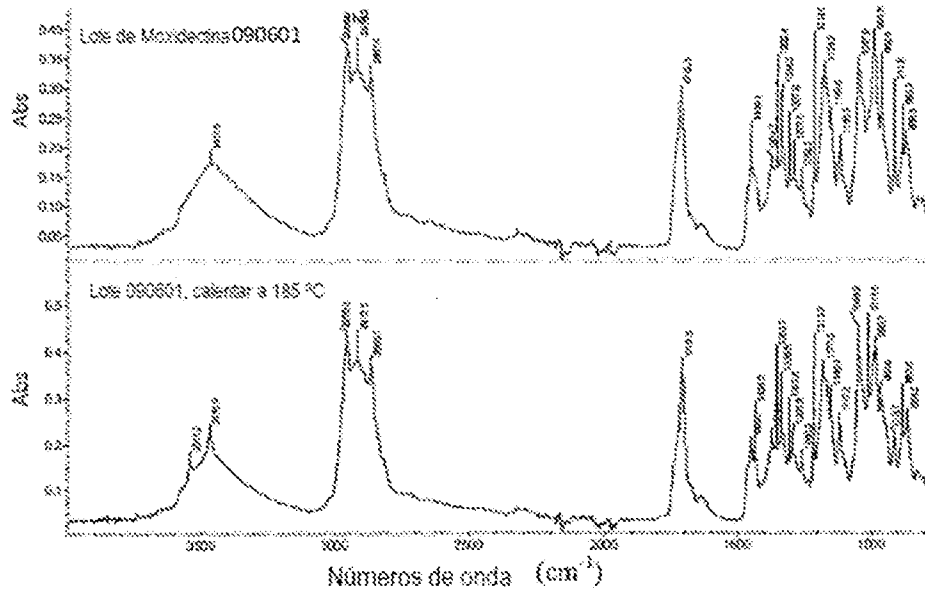


FIG. 10

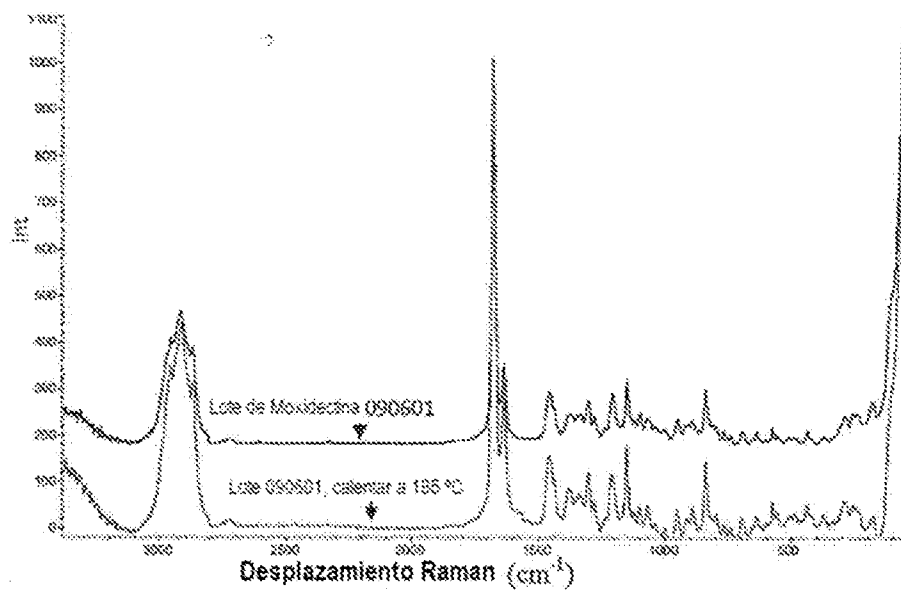


FIG. 11 (1/2)

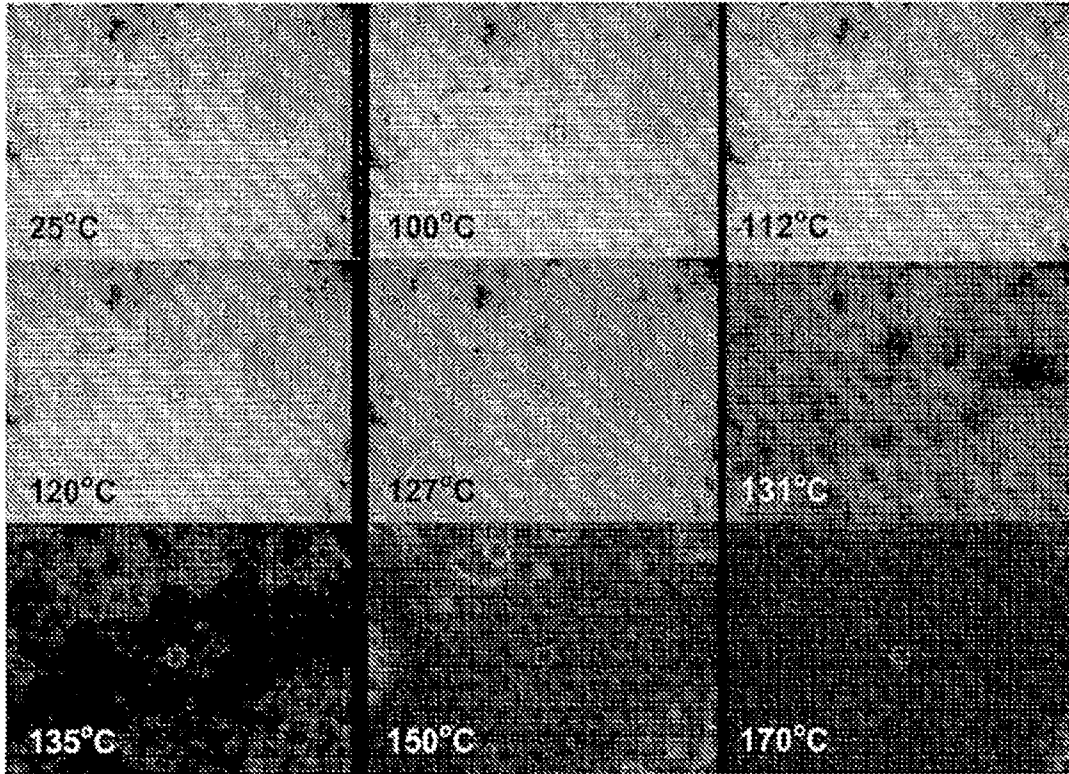


FIG. 11 (2/2)

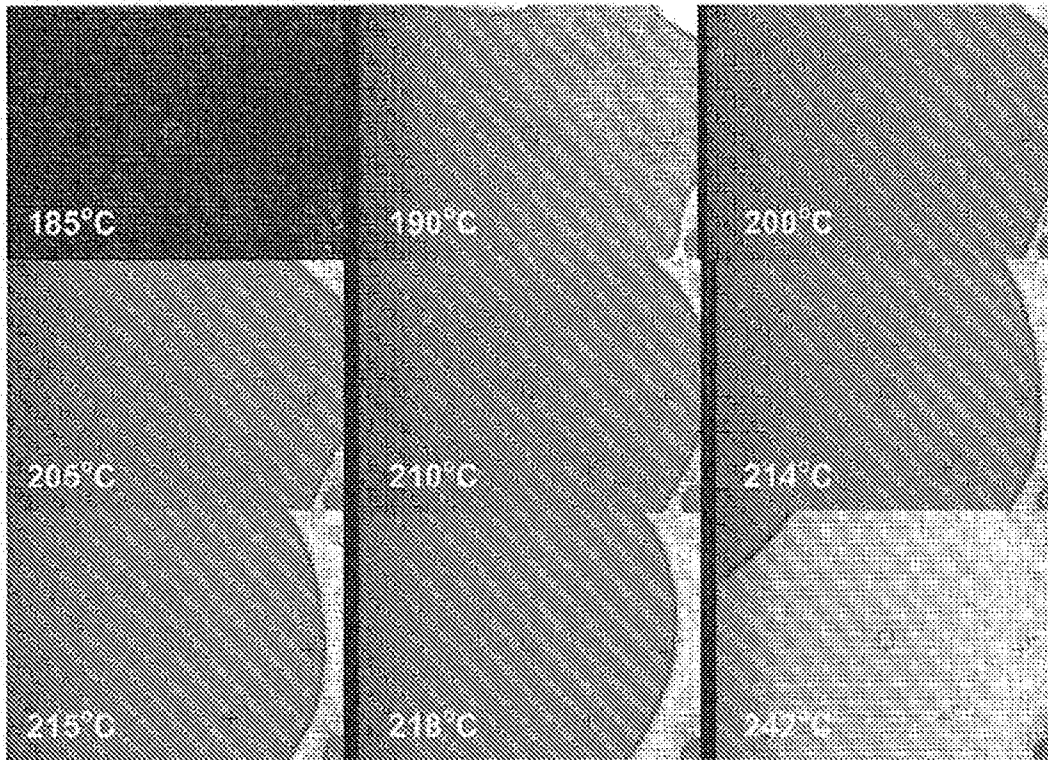


FIG. 12



FIG. 13

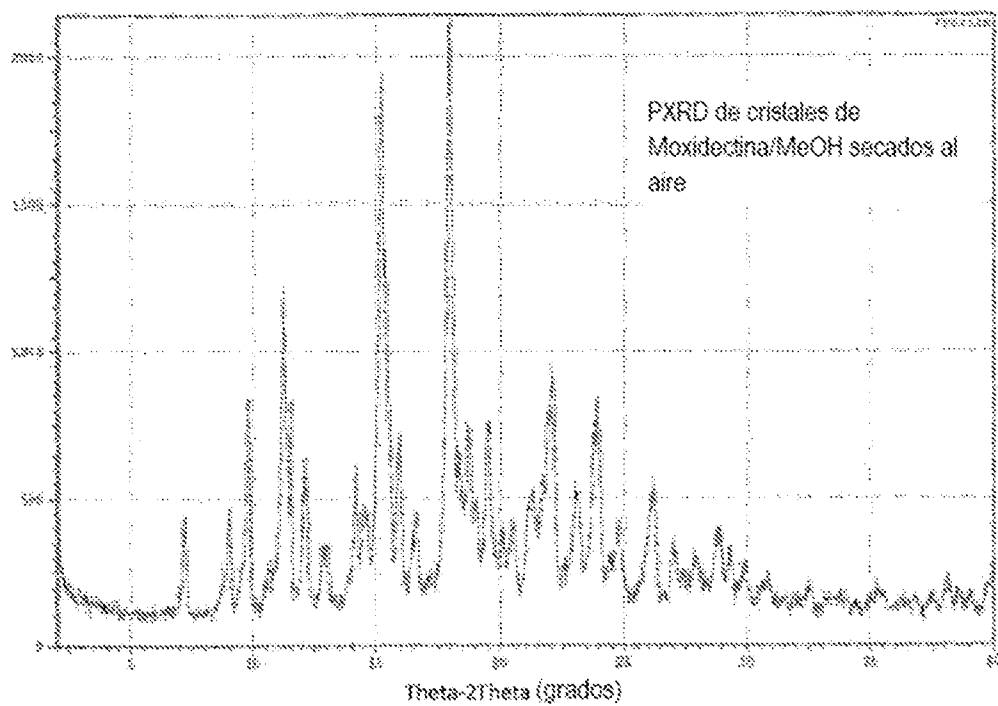


FIG. 14

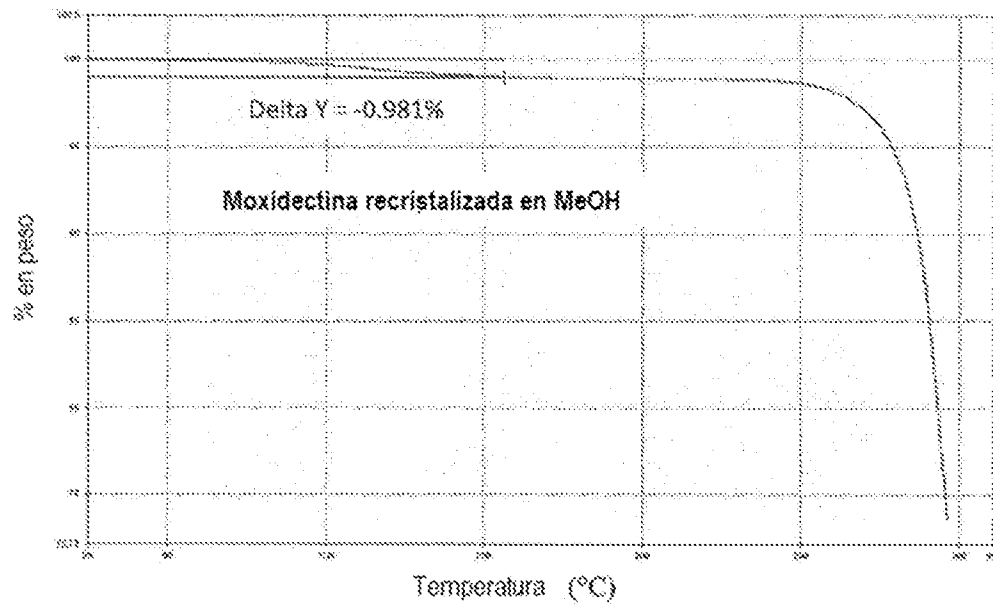


FIG. 15

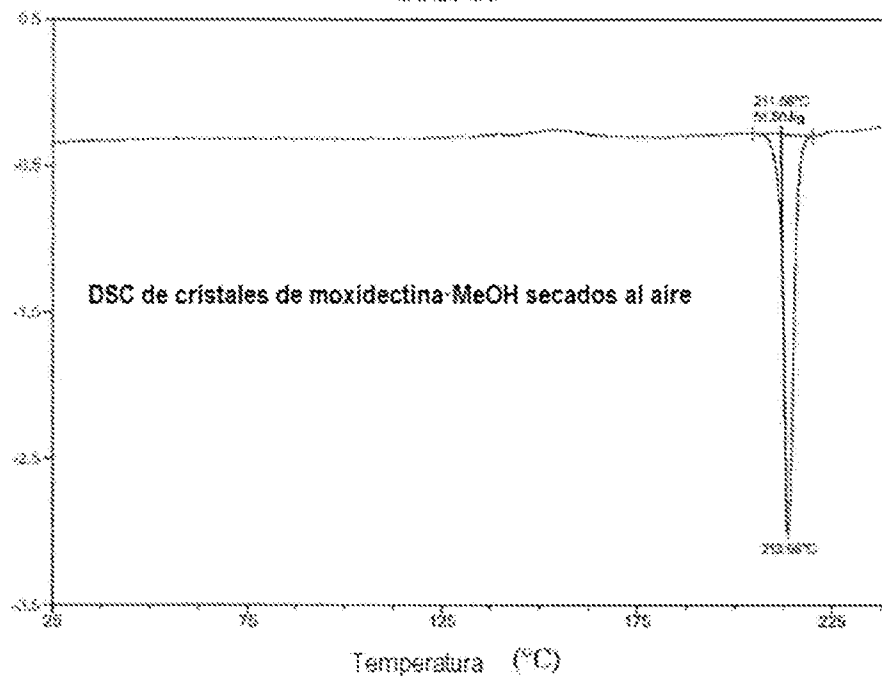


FIG. 16

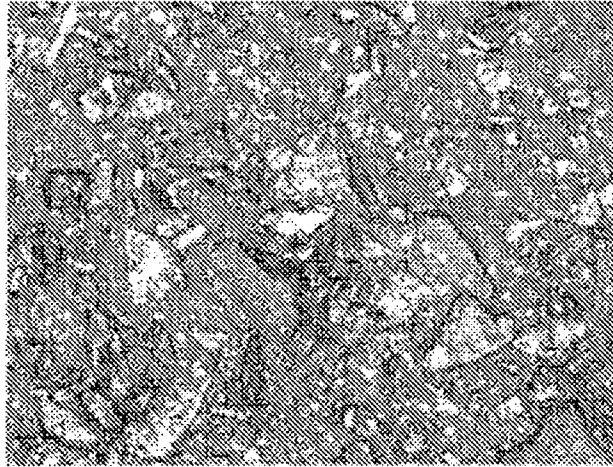


FIG. 17

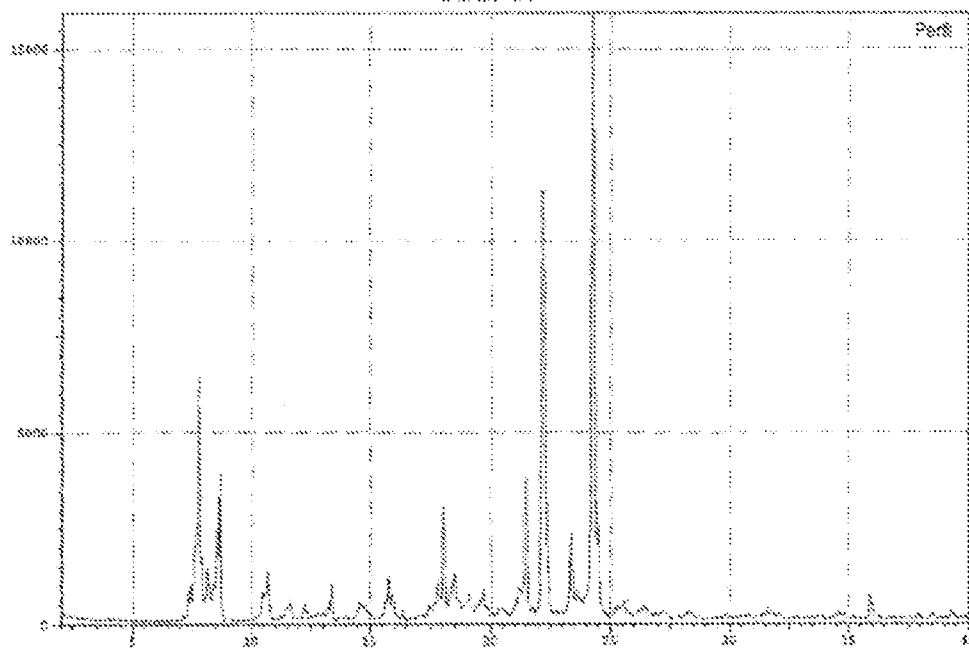


FIG. 18

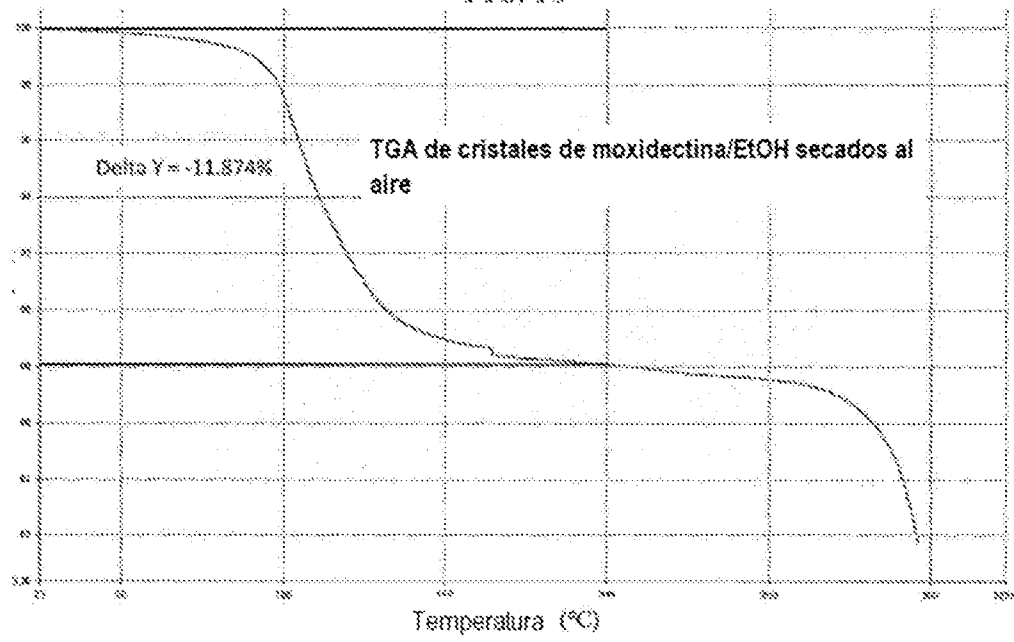


FIG. 19

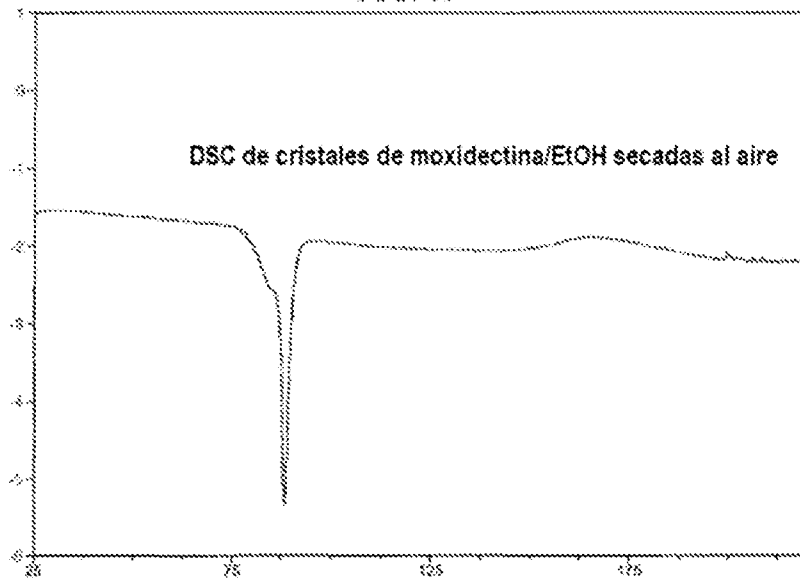


FIG. 20

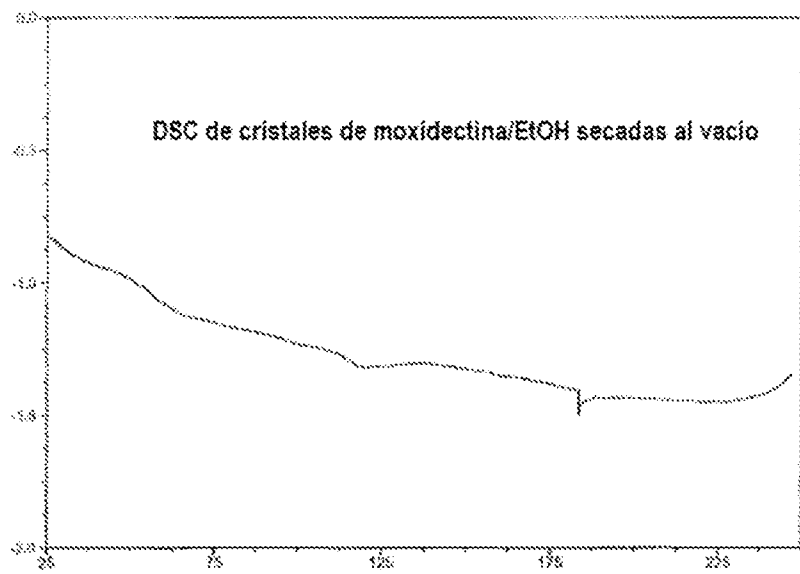


FIG. 21

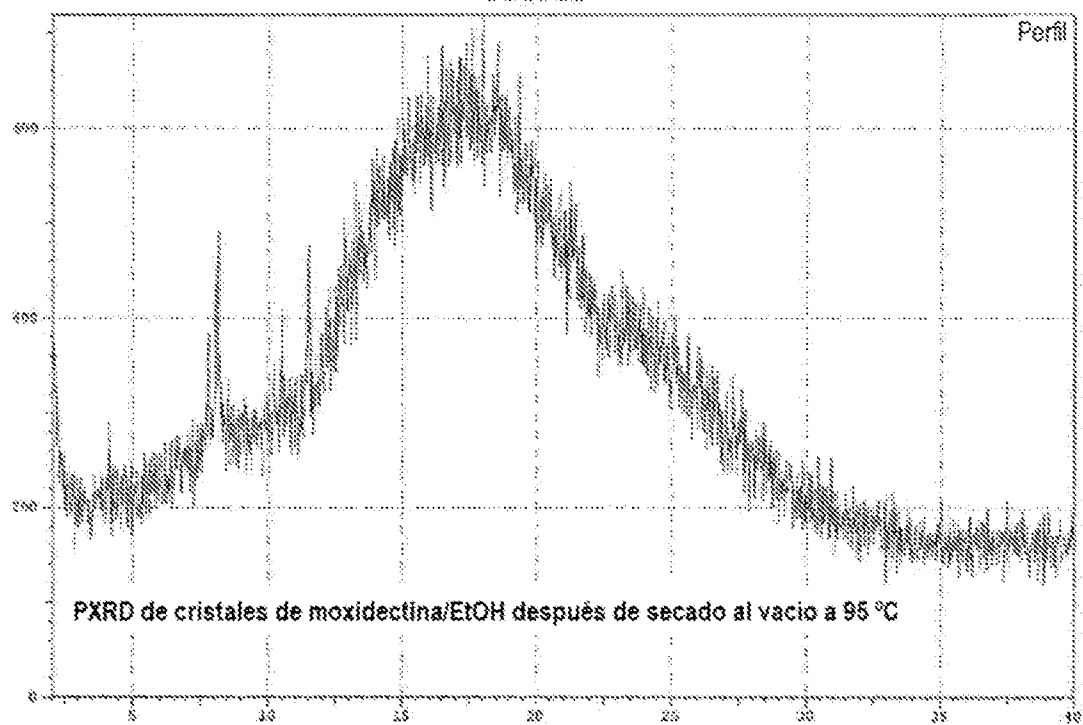


FIG. 22

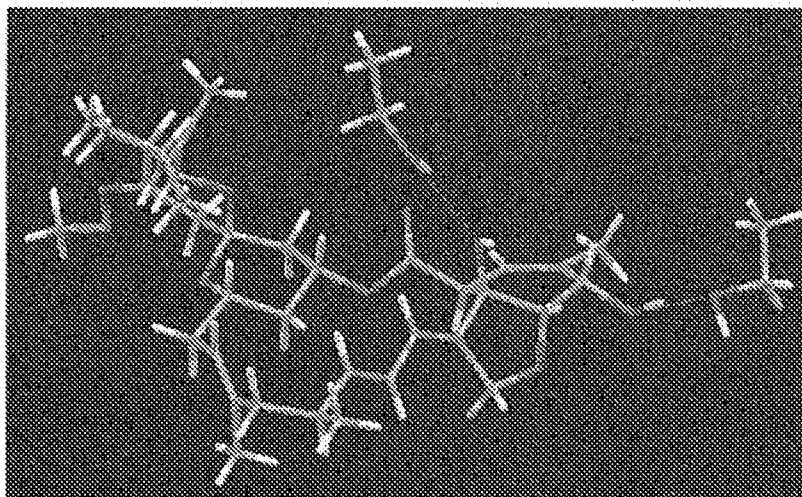
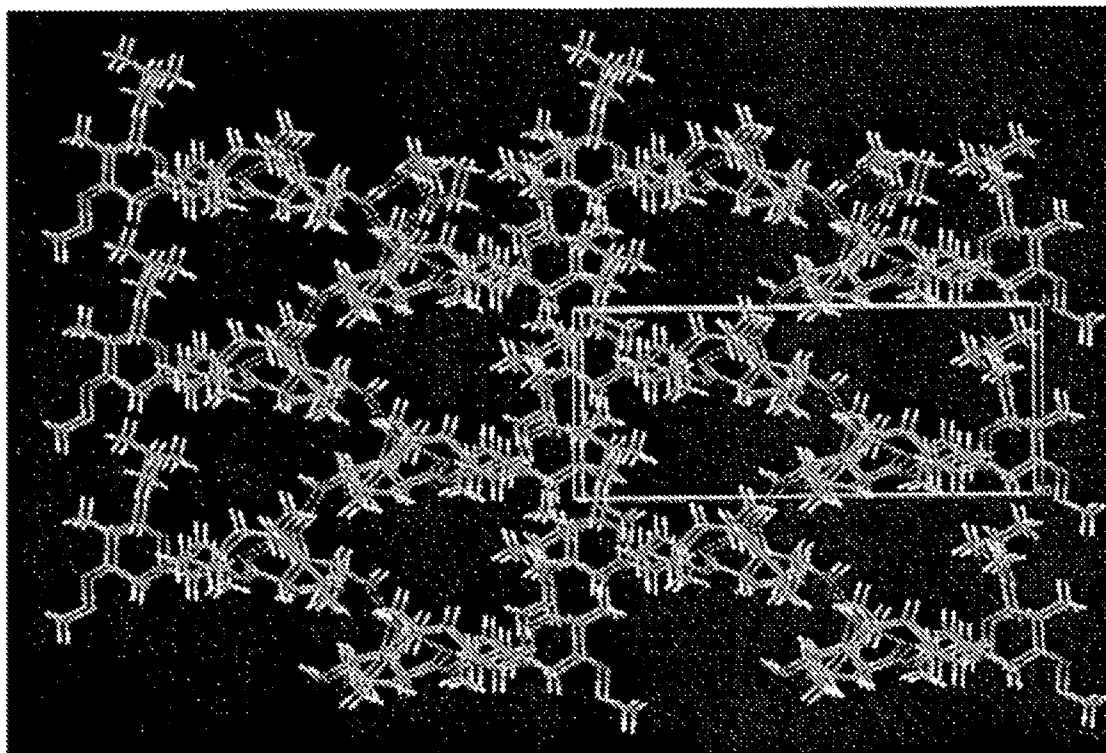


FIG. 23



Longitud de onda : 1.54056

2 theta

32.928, 9793 h, k, l = 3, 2, -3

FIG. 24



FIG. 25

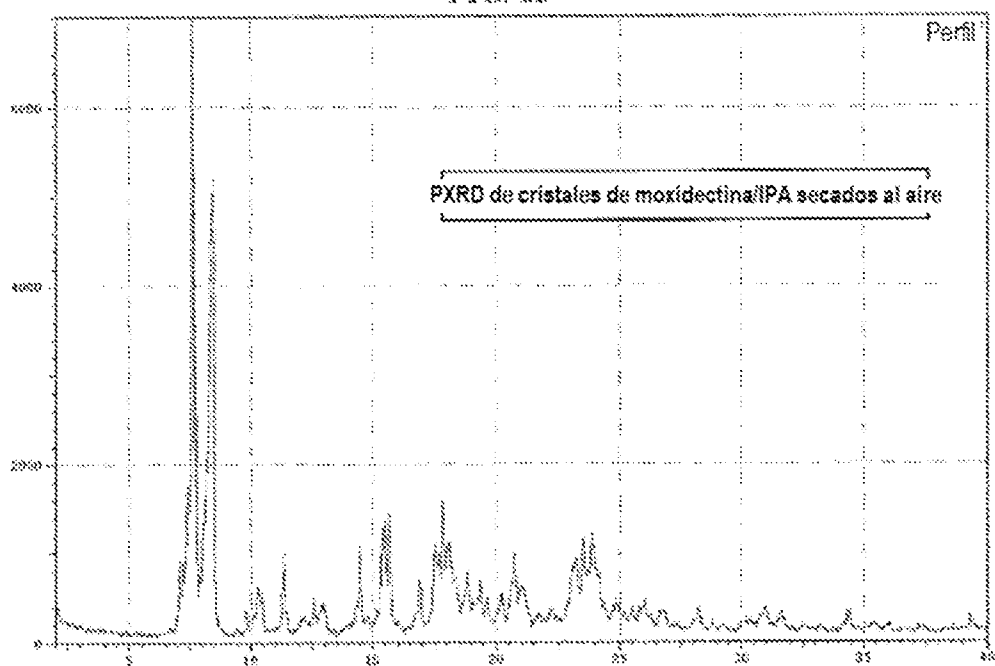


FIG.26

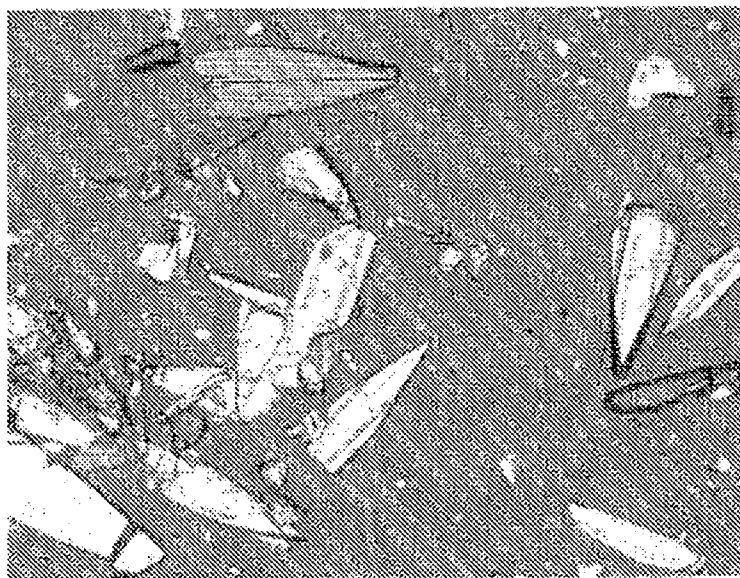


FIG. 27

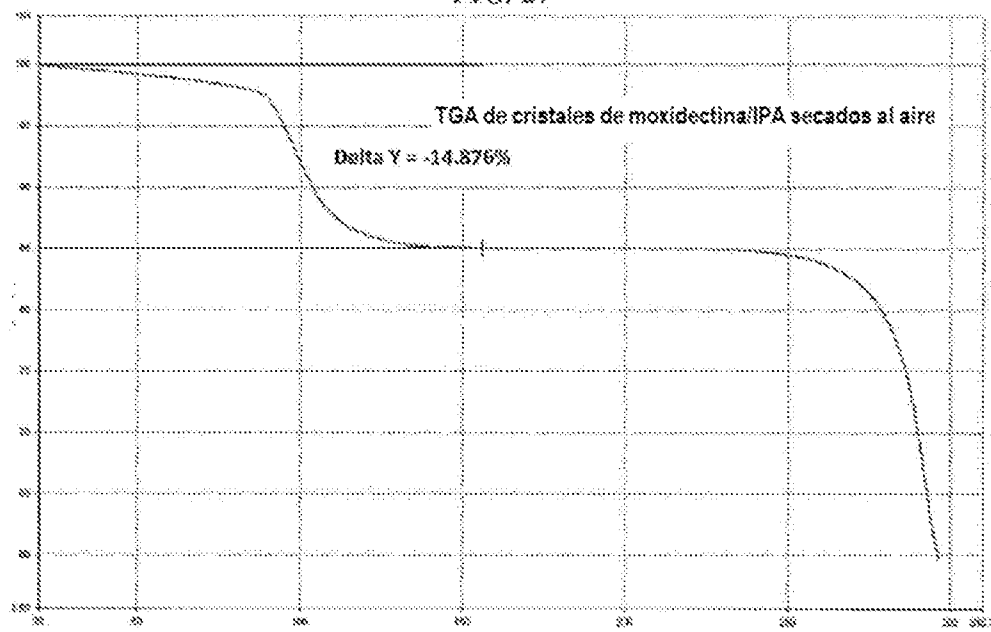


FIG. 28

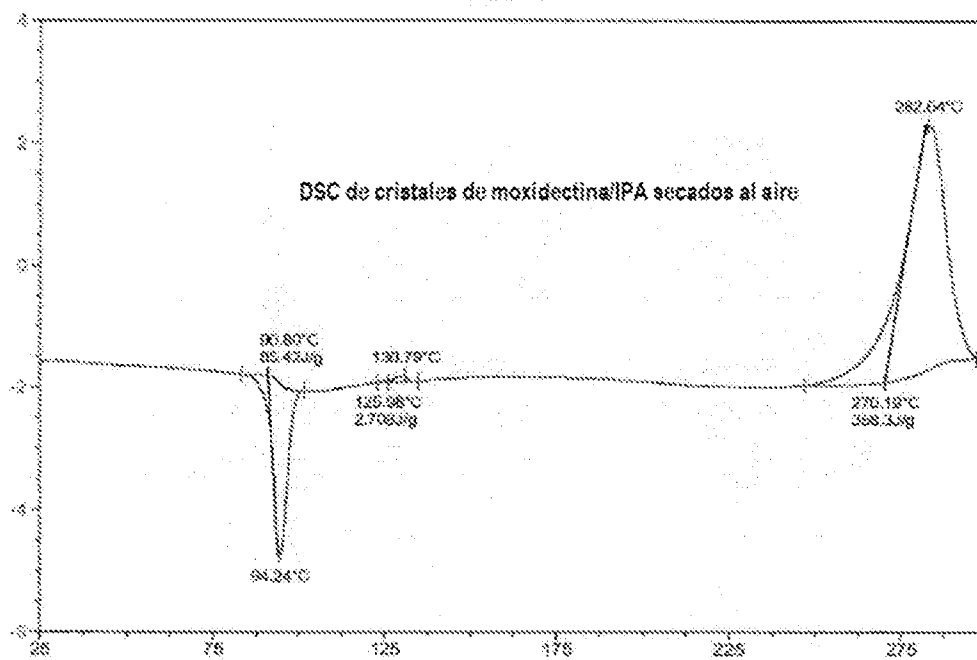


FIG. 29

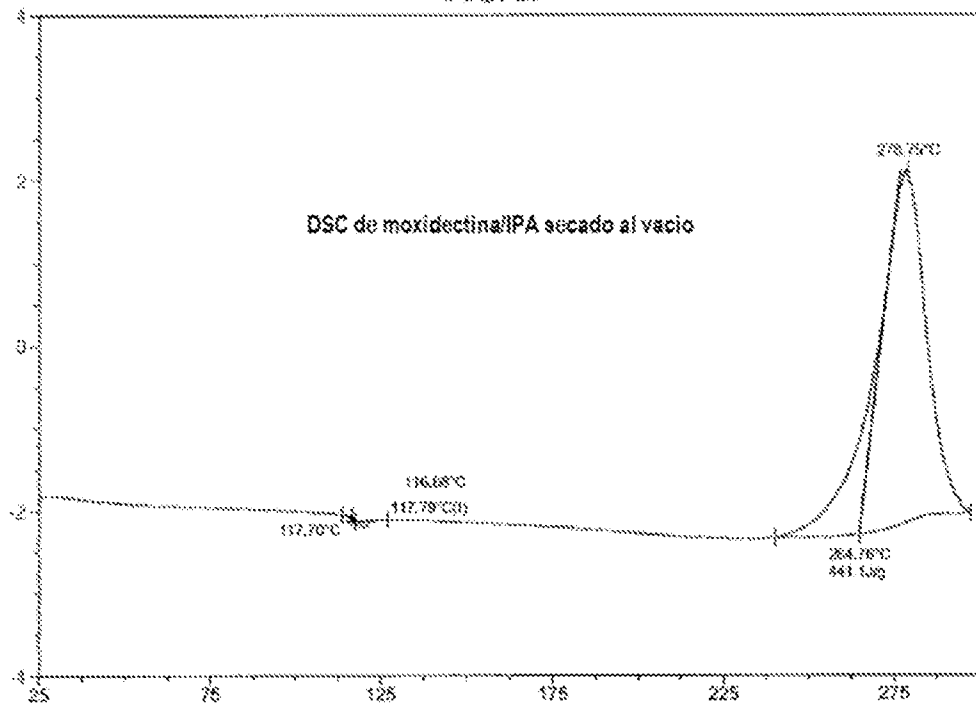


FIG. 30

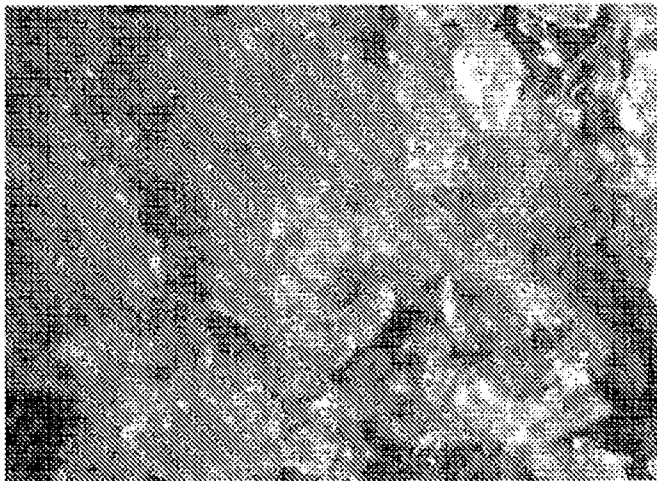


FIG. 31

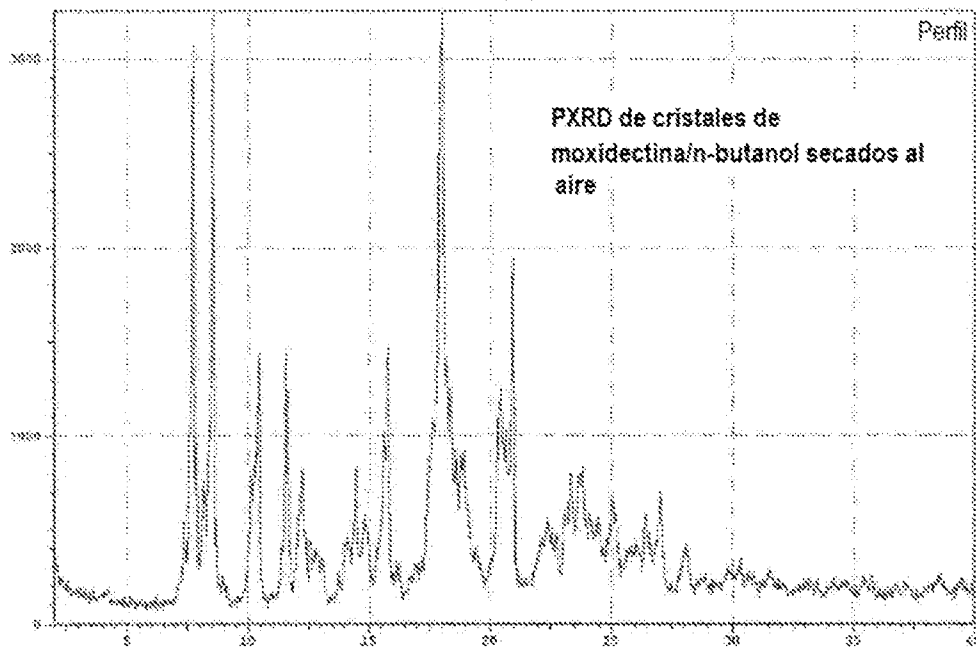


FIG. 32

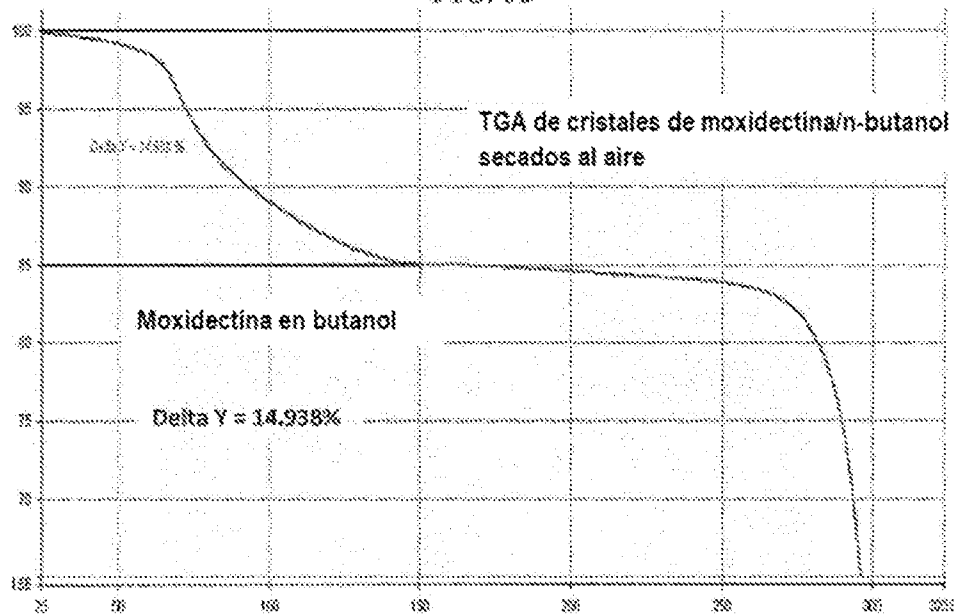


FIG. 33

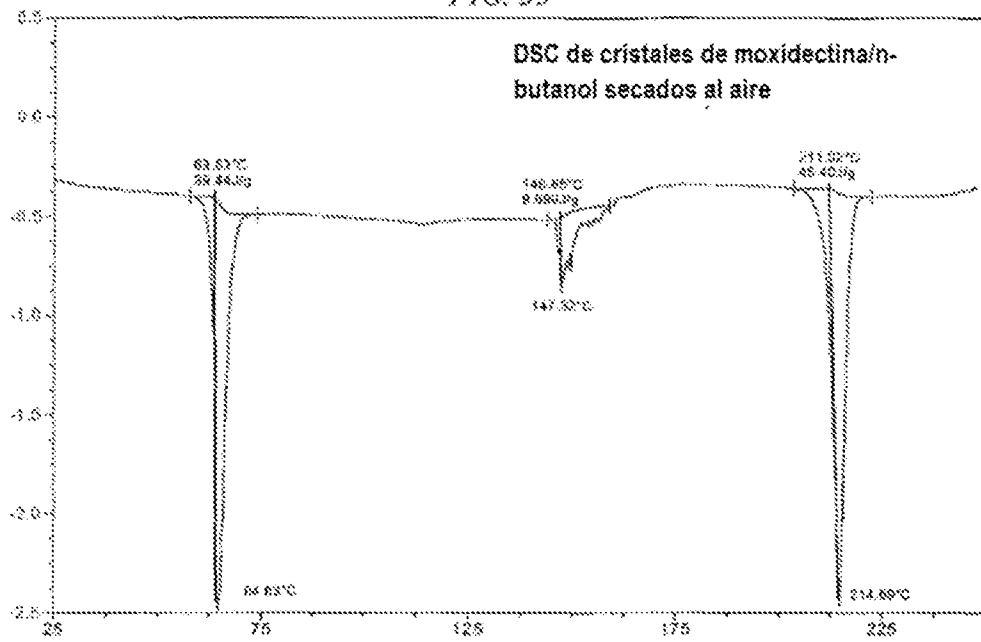


FIG. 34

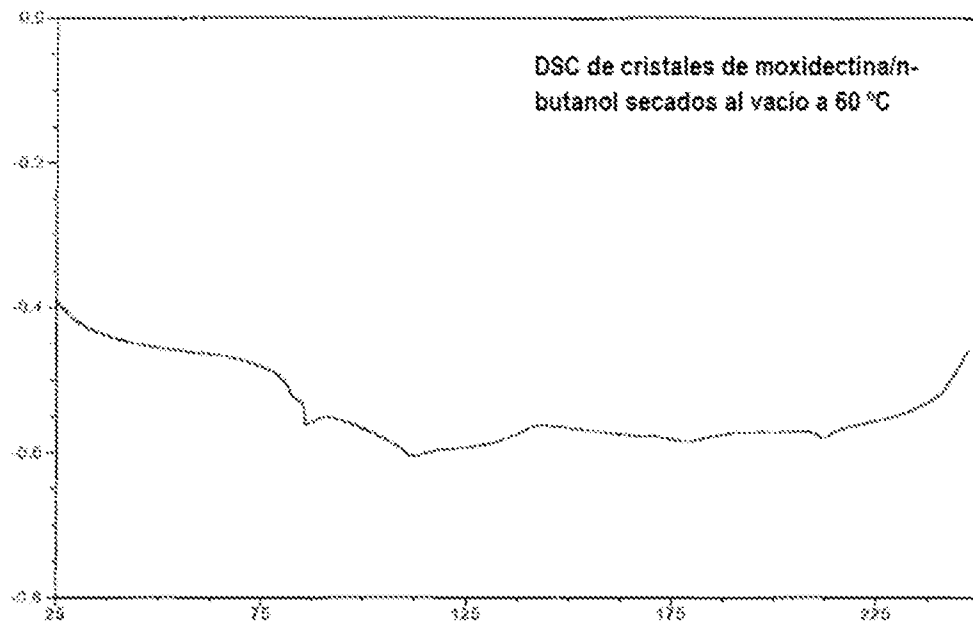


FIG. 35

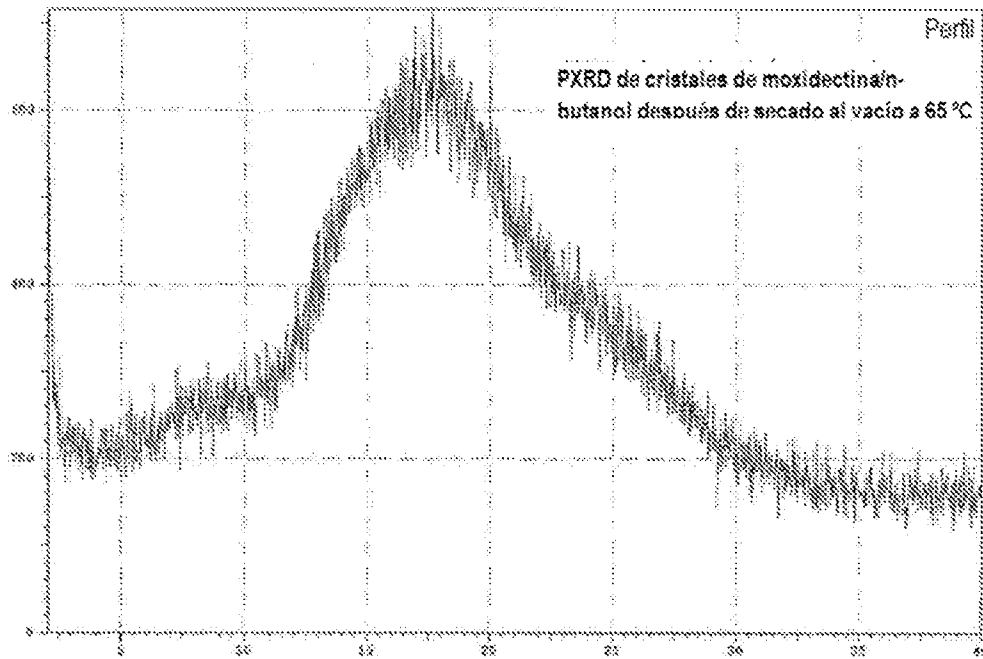


FIG. 36

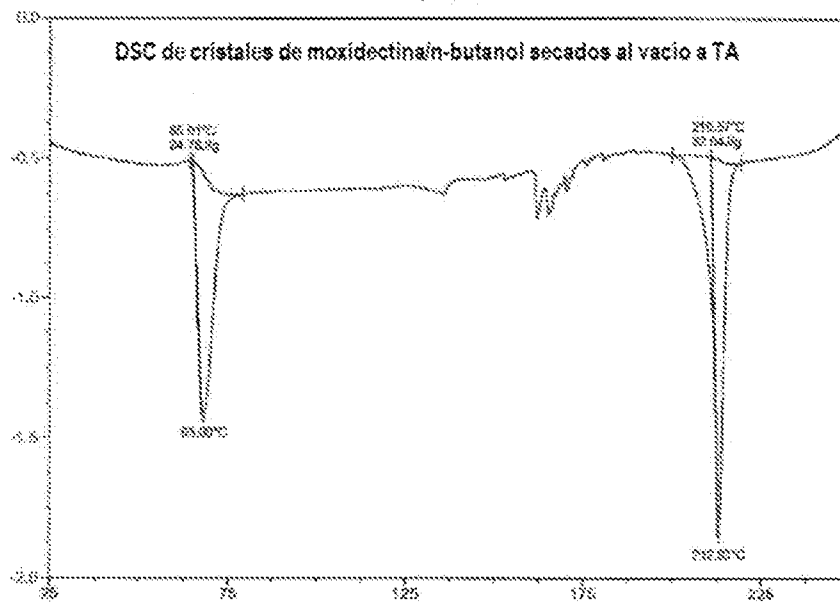


FIG. 37

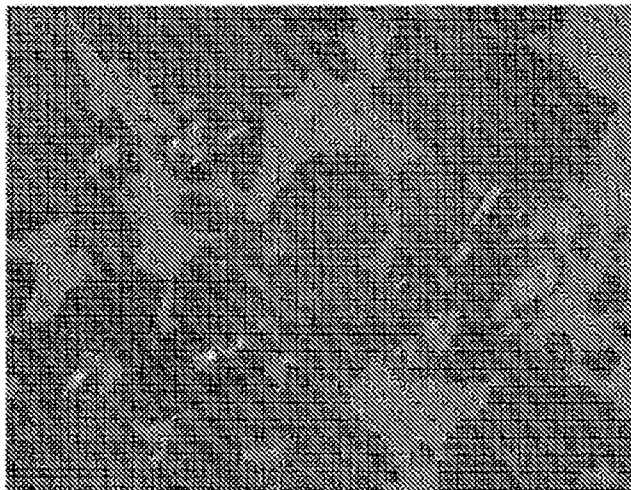


FIG. 38

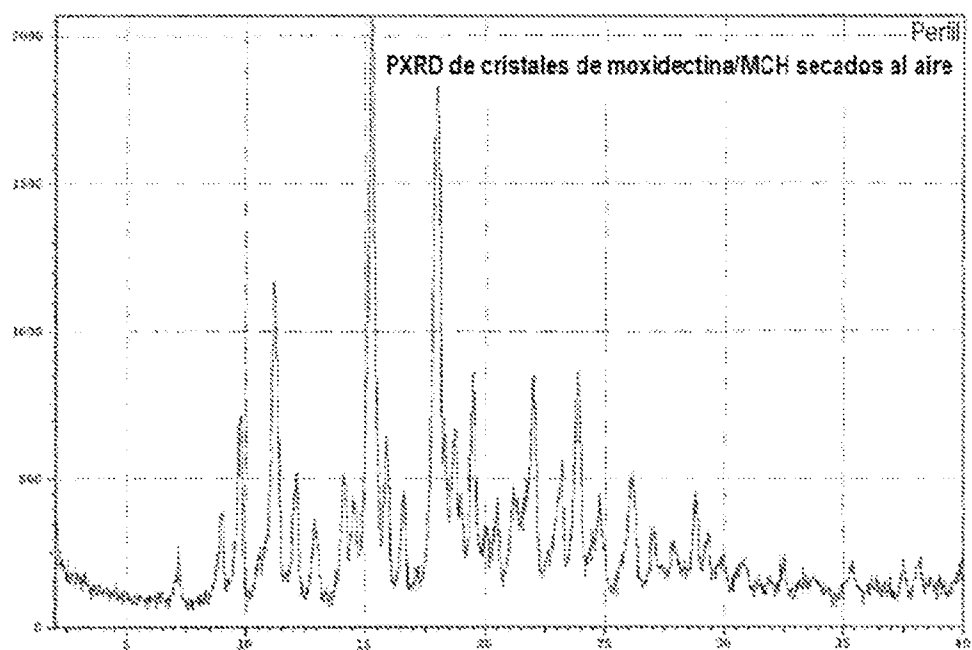


FIG. 39

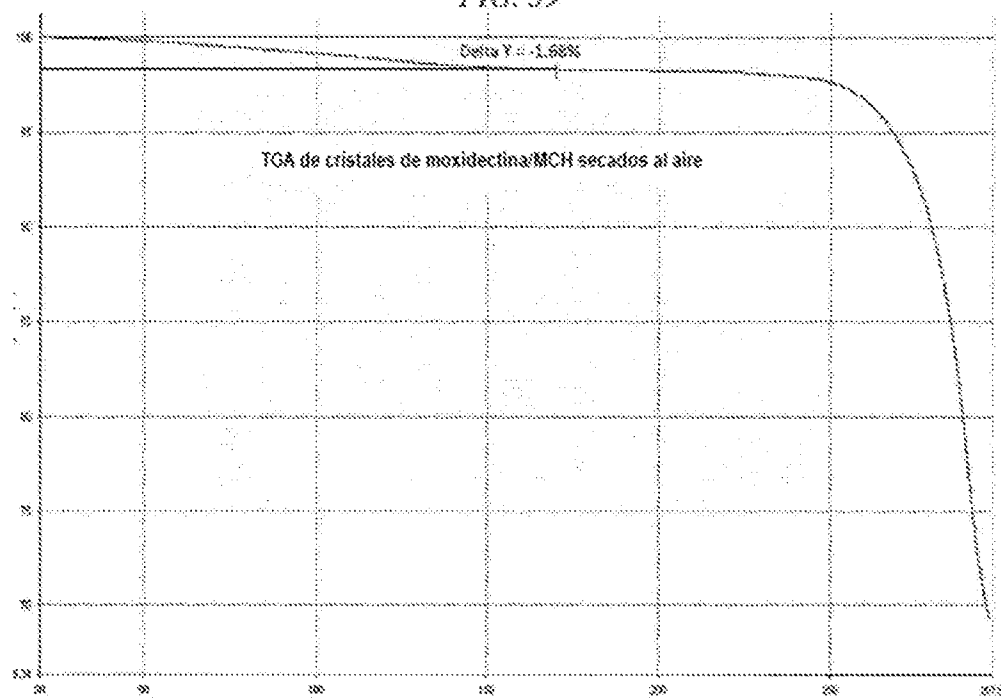


FIG. 40

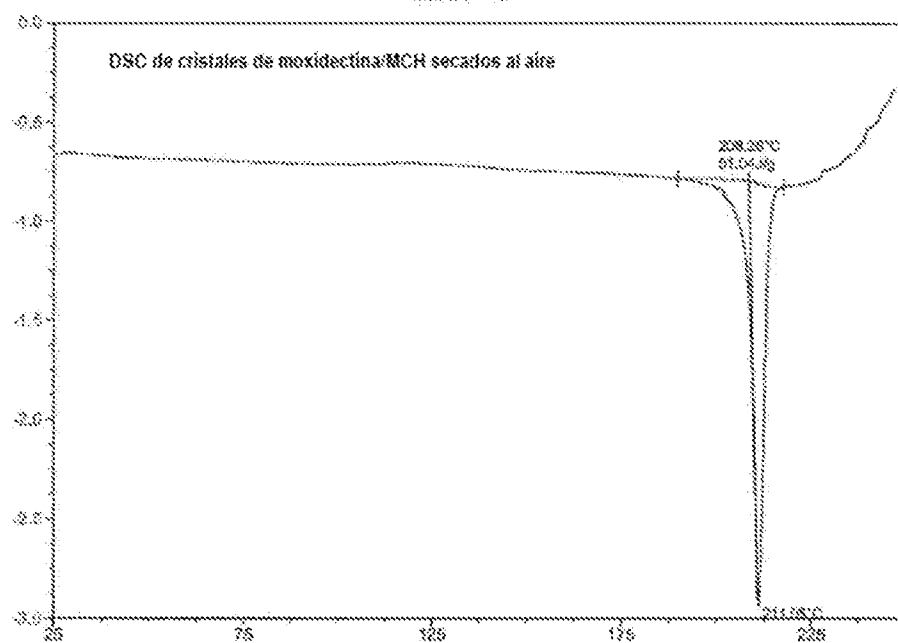


FIG. 41

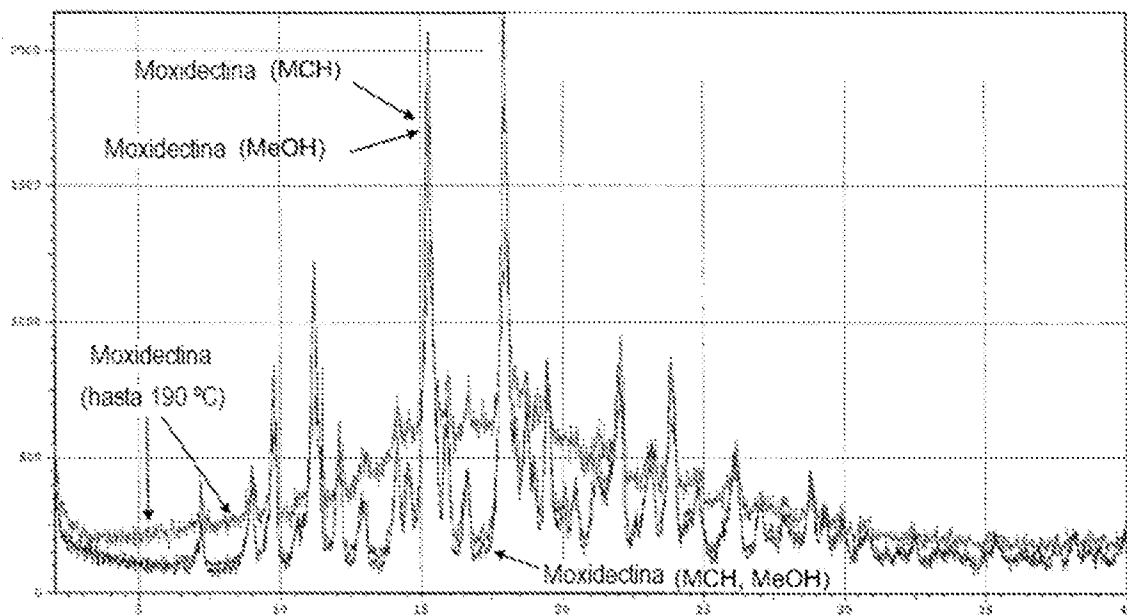


FIG. 42

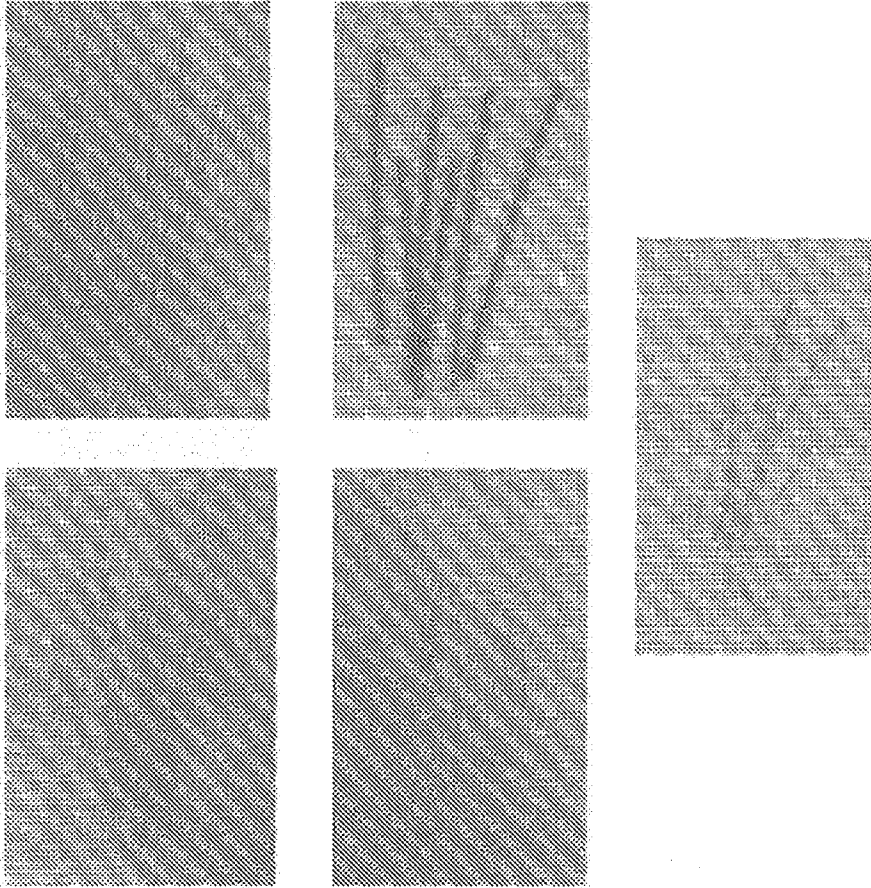


FIG. 43

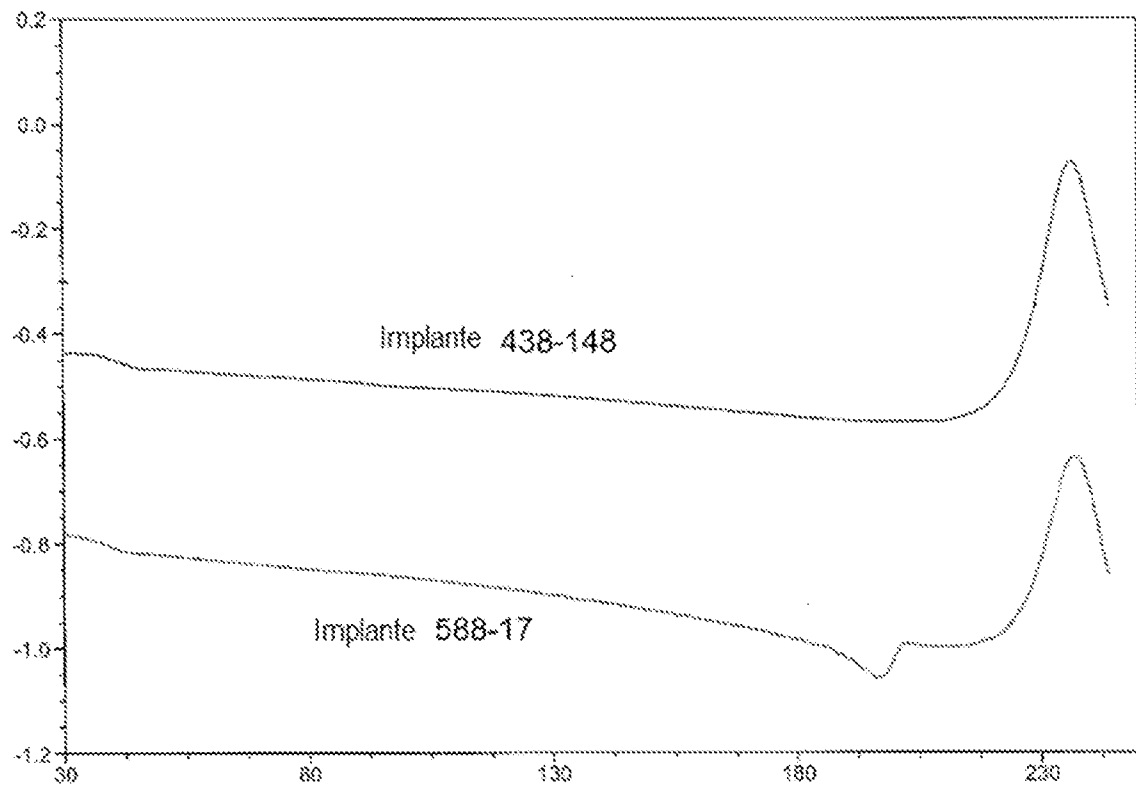


FIG. 44

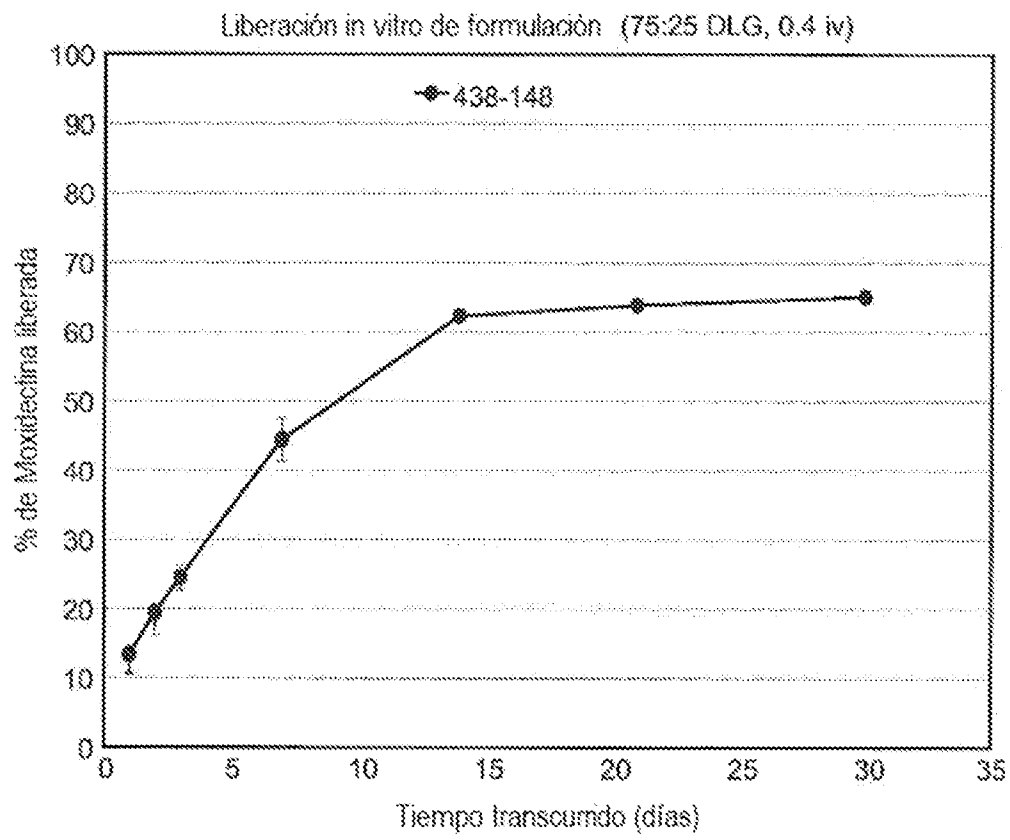


FIG. 45

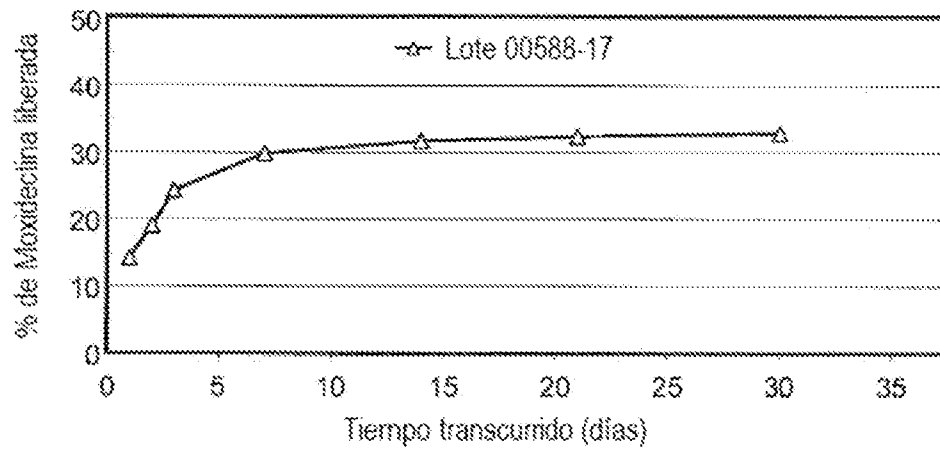


FIG. 46

