

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 234**

51 Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2015** **PCT/EP2015/080744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016** **WO16102437**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2015** **E 15817303 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025** **EP 3236960**

54 Título: **Fluralaner para su uso en el tratamiento de la demodicosis**

30 Prioridad:

22.12.2014 EP 14199562

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

14.05.2025

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.00%)
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

WILLIAMS, HEIKE;
HECKEROTH, ANJA, REGINA;
TÄNZLER, JANINA y
FRENAIS, RÉGIS, JOËL, ALAIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 018 234 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

Fluralaner para su uso en el tratamiento de la demodicosis

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la prevención o el tratamiento de infestaciones por artrópodos parasitarios en animales.

10 **Antecedentes de la invención**

Los ácaros *Demodex* spp. son comensales normales de la piel de varios animales que parasitan dentro de las glándulas sebáceas conectadas a los folículos pilosos. En caso de que su número aumente drásticamente, son capaces de producir una enfermedad conocida como demodicosis o sarna demodéctica.

15 La demodicosis es una dermatosis parasitaria inflamatoria no contagiosa causada por la superpoblación de los ácaros foliculares *Demodex*. La demodicosis puede clasificarse como localizada o generalizada según la extensión de las lesiones. La demodicosis localizada es una enfermedad benigna y la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente dentro de seis a ocho semanas.

20 La demodicosis generalizada es una enfermedad grave con lesiones generalizadas que suelen agravarse por infecciones bacterianas secundarias (piodemodicosis). La pododermatitis acompañante es frecuente. Los perros pueden tener dolencias sistémicas con linfadenopatía generalizada, letargo y fiebre en caso de pioderma profunda, se observa furunculosis o celulitis. El diagnóstico no es difícil, ya que raspados profundos de piel o arrancado de pelo revelan ácaros, huevos y larvas en grandes cantidades.

La demodicosis generalizada crónica es una enfermedad cutánea frustrante y difícil de tratar. En perros, que por lo demás están sanos, es poco probable que la forma generalizada de la enfermedad se resuelva sin terapia.

30 Las opciones terapéuticas actualmente disponibles incluyen amitraz, ivermectina, oxima de milbemicina, moxidectina por vía oral y moxidectina por vía tópica, en la mayoría de los casos, se administra en múltiples ocasiones (diaria, semanal o mensualmente) durante periodos de tres meses o más.

35 Para ser eficaces, estos regímenes de tratamiento requieren un elevado cumplimiento por parte del propietario durante un largo periodo de tiempo. El cumplimiento por parte del propietario puede ser un factor importante para el éxito del tratamiento cuando se requieren múltiples dosis de un tratamiento repartidas a lo largo de un periodo de tiempo prolongado para lograr un resultado satisfactorio.

40 Un problema que se encuentra frecuentemente con el tratamiento de la demodicosis en perros es la incapacidad de asegurar que un perro está absolutamente libre de ácaros después del tratamiento y la reinfestación puede detectarse meses después de la finalización de un tratamiento que inicialmente se consideró exitoso.

45 Por lo tanto, es deseable proporcionar un método para tratar la infestación por *Demodex* spp. y la demodicosis en animales, especialmente en perros, que controle eficazmente los ácaros y sea conveniente de administrar, y que por lo que favorezca el cumplimiento por parte del propietario e impida la reinfestación y la recaída de la enfermedad.

Sumario de la invención

50 La presente invención prevé usar un compuesto de isoxazolina fluralaner o una sal o solvato o N-óxido de la misma para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la demodicosis en perros.

Esta invención también se dirige al compuesto de isoxazolina como se describe en esta solicitud o a una composición farmacéutica que comprende tal compuesto de isoxazolina para su uso en el tratamiento de la demodicosis generalizada en perros que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de isoxazolina como se describe en esta memoria descriptiva, y, en el caso de la formulación farmacéutica, un portador farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

60 Los inventores de la presente invención descubrieron que la demodicosis de los perros puede tratarse administrando una cantidad eficaz de un compuesto de isoxazolina como se describe en la presente solicitud. Se ha descubierto que una sola administración de dicho compuesto de isoxazolina producía un efecto miticida completo contra los ácaros *Demodex* spp. y una gran eficacia contra la demodicosis generalizada en perros.

65 Como se ha mostrado en los ejemplos, tras la administración única de fluralaner en forma de comprimidos masticables Bravecto® a perros, el número de ácaros en los raspados cutáneos se redujo en un 99,8 % el día 28 y en un 100 % los días 56 y 84 tras la administración. Se encontraron menos ácaros de manera significativa estadísticamente ($P \leq$

0,05) los días 56 y 84 en los perros tratados con Bravecto® en comparación con los perros que recibieron el tratamiento anterior con Advocate® (imidacloprid/moxidectina) en tres ocasiones en intervalos de 28 días.

Los métodos de la técnica anterior para el control de la demodicosis generalizada requieren todos tratamientos múltiples (administración diaria o muy frecuente) de amitraz o de lactonas macrocíclicas tales como la milbemicina oxima, moxidección, ivermectina, doramectina o selamectina durante un largo periodo de tiempo.

Estos tratamientos múltiples son muy gravosos, ya que es necesario manipularlos con frecuencia, que requieren la cooperación del animal tratado, que no es siempre el caso.

Otra desventaja de los métodos de la técnica anterior y motivo del escaso cumplimiento por parte de los propietarios es el elevado coste asociado a dichos regímenes de tratamiento.

La administración de los compuestos de la técnica anterior conlleva adicionalmente un alto riesgo de efectos secundarios de dichos tratamientos, ya que posologías relativamente altas de los compuestos miticidas durante un periodo de tiempo prolongado dieron como resultado en algunos casos efectos secundarios tóxicos graves en los animales tratados, especialmente para las razas de perros sensibles a la ivermectina, tales como, por ejemplo, los collies.

Especialmente en la técnica anterior, el tratamiento del baño con amitraz requería adicionalmente que el propietario tomara medidas especiales para evitar el contacto con el compuesto y que el baño se realizara en un área bien ventilada. Además, era necesario recortar el pelaje del perro para que fuera totalmente eficaz.

Sin embargo, en caso de que no se complete el programa de tratamiento necesario, por falta de cumplimiento del propietario, el riesgo de recaída de la demodicosis es muy elevado. Otra razón del fracaso del tratamiento es que los compuestos utilizados tenían una eficacia limitada y algunos ácaros *Demodex* sobrevivieron al tratamiento.

Los inventores actuales descubrieron sorprendentemente que tales desventajas de la técnica anterior pueden impedirse, si se usa un compuesto de isoxazolina como se describe en esta solicitud, especialmente fluralaner.

Por el método de la presente invención, que requiere la administración de una dosis eficaz de un compuesto de isoxazolina de acuerdo con la presente invención, se evitará un abandono prematuro del tratamiento por parte de los propietarios.

El compuesto de isoxazolina para su uso en la presente invención es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida (NR CAS 864731-61-3 - USAN fluralaner).

Los compuestos de isoxazolina y su uso como antiparasitarios se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos US 2007/0066617 y las solicitudes de patente internacional WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 y WO 2010/079077.

El método (o uso) de la presente invención comprende el uso de mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros de dichos compuestos de isoxazolina como se han descrito anteriormente. Asimismo, el método de la presente invención incluye compuestos de isoxazolina que están enriquecidos en comparación con la mezcla racémica en un enantiómero de Fórmula 1. También se incluyen los enantiómeros esencialmente puros de dichos compuestos de isoxazolina.

Cuando está enriquecido enantioméricamente, un enantiómero está presente en mayores cantidades que el otro y el grado de enriquecimiento puede definirse por una expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como $(2x-1) \cdot 100\%$, donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (por ejemplo, un ee del 20 % corresponde a una relación 60:40 de enantiómeros). Preferentemente, las composiciones para su uso en la presente invención tienen al menos un 50 % de exceso enantiomérico; más preferentemente al menos un 75 % de exceso enantiomérico; aún más preferentemente al menos un 90 % de exceso enantiomérico; y mucho más preferentemente al menos un 94 % de exceso enantiomérico del isómero más activo. Son de particular interés las realizaciones enantioméricamente puras del isómero más activo.

Los compuestos de isoxazolina como se han descrito anteriormente pueden incluir centros quirales adicionales. El método de la presente invención comprende mezclas racémicas, así como configuraciones estereoscópicas enriquecidas y esencialmente puras en estos centros quirales adicionales.

La referencia al compuesto de isoxazolina en la presente memoria descriptiva incluye enantiómeros, sales y solvatos, así como N-óxidos de los mismos que se pueden producir mediante métodos convencionales.

Por "que trata" o "tratar" o "tratar" se entiende la aplicación o administración de un compuesto o composición a un animal que tiene una infestación parasitaria para la erradicación del parásito o la reducción del número de parásitos,

que infestan al animal (eliminar los parásitos existentes). El efecto puede ser, por ejemplo, ovicida, larvicida, ninficida o adulticida o una combinación de los mismos. El efecto puede manifestarse directamente, es decir, matar a los parásitos inmediatamente o después de que haya transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando ocurre la muda, o al destruir sus huevos, o indirectamente, por ejemplo, reducir el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión.

5 Una "cantidad eficaz", es la cantidad o número de un compuesto de isoxazolina como se ha descrito anteriormente que se requiere para tratar las infestaciones por *Demodex* spp. de los perros, es decir, aliviar o reducir el número de parásitos en un perro y/o inhibir el desarrollo de infecciones parasitarias en un perro, en su totalidad o en parte.

10 Esta cantidad se determina fácilmente mediante la observación o detección del número de parásitos en el perro tanto antes como después de administrar un compuesto de isoxazolina como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, el recuento de parásitos se reduce, después de una primera administración, del 5 % a aproximadamente el 100 %, preferentemente más del 50 %, más del 70 %, más del 90 %, más del 95 %, más del 99 %, especialmente al 100 %.

15 Preferentemente, la cantidad efectiva da como resultado un curado microscópico, es decir, que no haya ácaros *Demodex* spp. presentes en los raspados cutáneos profundos de la piel afectada (preferentemente de tres a cinco raspados de las zonas más gravemente afectadas), preferentemente en varios momentos.

20 La cantidad eficaz para el tratamiento de la demodicosis generalizada conduce adicionalmente a la disminución o resolución de los signos clínicos de la demodicosis como se describe en la presente solicitud.

25 La cantidad normalmente eficaz (posología) de compuestos de isoxazolina, es de entre 1 mg/kg de peso corporal del animal tratado y 50 mg/kg de peso corporal, o de 5 mg/kg de peso corporal a 45 mg/kg de peso corporal, o de 10 mg/kg de peso corporal a 40 mg/kg de peso corporal, o de 20 a 30 mg/kg de peso corporal. En una realización, la posología eficaz es de 25 mg/kg de peso corporal.

En una realización se administra una dosis única de una cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina a un perro al que se le ha diagnosticado una demodicosis canina generalizada.

30 En una realización se administran dos dosis de una cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina a un perro al que se le ha diagnosticado una demodicosis canina generalizada.

35 En una realización se administran tres dosis de una cantidad eficaz del compuesto de isoxazolina a un perro al que se le ha diagnosticado una demodicosis canina generalizada.

40 Se prefiere la administración sistémica de los compuestos de isoxazolina. "Administración sistémica" es una administración en un lugar alejado de un lugar en el que reside al menos una parte de los parásitos objetivo. Mediante la administración sistémica, al menos una parte del compuesto de isoxazolina llega al parásito objetivo a través del torrente sanguíneo del animal receptor, otros fluidos corporales (fluidos linfáticos), y/o tejidos (por ejemplo, piel o tejido adiposo). Esto contrasta con la "actividad de contacto", en la que la superficie del cuerpo del parásito se expone directamente al compuesto de isoxazolina. Normalmente, el parásito ingiere la isoxazolina administrada por vía sistémica junto con la sangre del animal receptor, otros fluidos corporales y/o tejidos. La administración sistémica puede realizarse de varias formas, por ejemplo, por vía oral, administración parenteral o tópica, en donde el compuesto de isoxazolina se absorbe transdérmicamente.

45 En algunas realizaciones, el compuesto de isoxazolina se administra sistémicamente por vía oral en una forma de dosificación unitaria, tal como, por ejemplo, una cápsula blanda o dura, una píldora, un polvo, gránulos, un comprimido (p. ej., un comprimido masticable), una pasta, una solución, una suspensión (acuosa o no acuosa), una emulsión (aceite en agua o agua en aceite), un elixir, un jarabe, un bolo, una maceración, o a través del pienso o el agua de bebida del perro receptor. Como alternativa, la administración oral puede realizarse a través del pienso o del agua de bebida del perro receptor, p. ej. puede dispersarse íntimamente en el pienso habitual del perro receptor, usado como aderezo superior, o en forma de gránulos o líquido que se añade al pienso terminado.

50 Una forma de administración oral es la forma de dosificación, p. ej. una composición masticable, tal como un comprimido masticable. En los documentos WO2013/150052 y WO2013/150055 se describieron ejemplos de comprimidos masticables que comprenden compuestos de isoxazolina de fórmula (I). La composición de los comprimidos masticables se divulga en los ejemplos de estos documentos.

55 En el documento WO2013/119442 se describen comprimidos masticables alternativos.

60 Composiciones veterinarias orales en forma de "comprimido masticable", a veces se denominan "composiciones masticables blandas" o "masticable blando", suelen ser cómodos de administrar a determinados perros, y pueden utilizarse eficazmente para dosificar medicamentos veterinarios a estos animales.

65 Se pretende que un "comprimido masticable", "masticable blando" o "producto farmacéutico masticable blando" signifique una dosis unitaria farmacéutica que es sólida a temperatura ambiente y que tras la administración oral es

blanda para masticar por el perro y que es funcionalmente masticable debido a que el producto tiene cierta textura plástica durante el proceso de masticación en la boca. Tales masticables blandos tienen una blandura que es similar a una pasta de carne molida cocinada. El comprimido masticable o masticable blando comprende un portador y otros ingredientes no activos.

Como alternativa (o adicionalmente), el compuesto de isoxazolina puede administrarse sistémicamente por vía tópica mediante una formulación transdérmica (es decir, una formulación que atraviesa la piel). Como alternativa (o adicionalmente), la composición puede administrarse sistémicamente por vía tópica a través de la mucosa. Como alternativa (o adicionalmente), la composición de isoxazolina puede administrarse sistémicamente por vía parenteral, tal como una inyección intramuscular, inyección intravenosa, inyección subcutánea, implante (p. ej., implante subcutáneo), infusión, bolo, etc.

Los animales pueden recibir un compuesto de isoxazolina como el definido anteriormente una sola vez, dos o tres veces hasta controlar la infestación por ácaros *Demodex* y tratar con éxito la demodicosis generalizada. Un tratamiento proporciona eficacia contra los ácaros *Demodex* spp. durante al menos 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 16 semanas, 20 semanas o 24 semanas.

En general, el compuesto de isoxazolina puede administrarse a todas las especies de perros que tengan infestación por *Demodex* spp. o que requieran tratamiento de una demodicosis.

Mediante el uso de los compuestos de isoxazolina como se describen en la presente solicitud pueden evitarse las desventajas de la técnica anterior, porque sería necesaria una única (o como máximo dos o tres veces, según el compuesto de isoxazolina utilizado) administración del compuesto para conseguir el efecto deseado. La demodicosis se diagnostica mediante una evaluación clínica y raspados cutáneos profundos que se analizan al microscopio para detectar la presencia de ácaros. La demodicosis se considera generalizada cuando se observan cinco o más zonas de enfermedad localizada, o se observa pododemodicosis en dos o más pies, o cuando está afectada toda una región del cuerpo. La demodicosis también puede clasificarse como de aparición juvenil (perros de hasta 18 meses de edad), en la edad adulta (perros generalmente mayores de cuatro años sin antecedentes de la enfermedad), o crónica generalizada (enfermedad persistente durante al menos seis meses).

Dependiendo del compuesto de isoxazolina específico utilizado, la administración permite inhibir completamente o destruir los ácaros *Demodex* spp. presentes en el perro que causan la demodicosis. Preferentemente, la curación microscópica, es decir, raspados cutáneos múltiples sin ningún ácaro *Demodex* (huevos, larvas, ninfas y adultos) se obtiene mediante la administración del compuesto de isoxazolina. Preferentemente solo es necesaria una administración para la curación microscópica.

La administración del compuesto de isoxazolina, p. ej. fluralaner, es capaz de reducir los signos clínicos de la demodicosis, y preferentemente al menos uno de los signos dermatológicos, p. ej. las lesiones cutáneas, tal como eritema, cilindros, pústulas, escamas y costras, exudación, ulceración y caída del cabello hasta que la alopecia se reduce significativamente en comparación con la situación antes del tratamiento o sin él.

La administración del compuesto de isoxazolina, p. ej. fluralaner, es capaz de curar junto con una terapia sintomática (p. ej. antibióticos o antisépticos) el aspecto de síntomas sistémicos tales como linfadenopatía generalizada, letargo y fiebre.

El tratamiento de la demodicosis generalizada canina requiere en la mayoría de los casos un tratamiento complementario. Además de la terapia miticida eficaz por los compuestos de isoxazolina de acuerdo con la presente invención, el tratamiento de la infección cutánea bacteriana concomitante, los parásitos internos y las enfermedades sistémicas subyacentes existentes podrían llevarse a cabo para el éxito del tratamiento.

El compuesto de isoxazolina como se describe en esta solicitud puede usarse concomitantemente con antibióticos adecuados para controlar la infección cutánea bacteriana secundaria pioderma que suele asociarse con la demodicosis generalizada. La pioderma superficial puede tratarse con antibióticos orales o tópicos. En determinados casos, el tratamiento tópico con peróxido de benzoilo o champús a base de clorhexidina será útil para controlar las infecciones bacterianas secundarias.

Ejemplo

Eficacia de fluralaner administrado por vía oral (como comprimidos masticables Bravecto® 13,64 % de fluralaner) en comparación con la aplicación tópica de Advocate® (10 % de imidacloprid/2,5 % de moxidectina) contra la demodicosis generalizada en perros.

Métodos

Configuración del estudio

El estudio se diseñó como un estudio de eficacia de grupo paralelo, con enmascaramiento, aleatorizado, controlado, positivo y en un solo centro. Bravecto® administrado como comprimidos masticables en una sola ocasión fue el producto de prueba y Advocate®, administrado tres veces a intervalos de 28 días (según la etiqueta del producto) se incluyó como control positivo.

5 El sistema de prueba era el perro individual. Perros con signos clínicos de demodicosis generalizada, p. ej. eritema, caída del pelo, comedones, cilindros foliculares y costras, se inscribieron en el estudio, con el consentimiento de sus propietarios, y se devolvieron a sus propietarios al finalizar la fase animal.

10 Los perros incluidos en el estudio eran en su mayoría mestizos y de ambos sexos, de más de 12 meses, pesaban entre 3,5 y 13,7 kg, y salvo signos clínicos de demodicosis generalizada, los perros estaban sanos y, en la medida de lo posible, no habían sido tratados con glucocorticoides ni con ningún producto con efecto acaricida durante al menos 12 semanas antes de la inclusión. Los requisitos adicionales para la inclusión fueron que los raspados profundos de piel realizados antes del tratamiento tenían que ser positivos para ácaros *Demodex* spp.

15 Se incluyeron en el estudio dieciséis perros (7 machos y 9 hembras), clasificados dentro de cada sexo en orden descendente según el recuento individual de ácaros antes del tratamiento, y se distribuyeron en dos grupos iguales. Cada perro fue alojado individualmente durante la duración del estudio en un recinto interior/exterior, sin contacto entre animales, y se administró una vez al día siguiendo las recomendaciones del fabricante del alimento. Se disponía de
20 agua potable municipal *ad libitum*.

Cada perro se aclimató a las condiciones de alojamiento y mantenimiento durante al menos 14 días antes del tratamiento. Como medida de precaución, todos los perros fueron tratados por vía subcutánea con un antibiótico (cefovecina), apropiado para el tratamiento de pioderma en los días -14, -1, 13 y 27. De manera adicional, en los días
25 -14 y 27, se tomaron biopsias profundas de piel de cada perro tras sedación. Las biopsias indicaron que la pioderma exudativa estaba presente en dos perros de cada grupo en el Día -14 y que había desaparecido en el Día 27. La dermatitis crónica, la acantosis epidérmica y la hiperqueratosis estaban presentes y sin cambios en todos los perros en ambas ocasiones. No se observaron células inflamatorias ni bacterias en las biopsias del día 27 y se suspendió la terapia antimicrobiana. Un veterinario examinó clínicamente a cada perro dos veces durante la aclimatación (día -14
30 y día -1) y los días 27/28, 56 y 84 después del tratamiento.

Los perros se pesaron en una báscula electrónica calibrada y verificada los días -2, 13, 27, 41, 55, 69 y 84 para calcular la dosis del tratamiento, para usar sedantes para raspados de piel y para documentar el peso corporal durante el periodo de estudio. A lo largo de todo el periodo de estudio se realizaron diariamente observaciones generales de
35 salud.

Tratamiento

40 El Día 0, los perros de un grupo fueron tratados una vez por vía oral con comprimidos masticables Bravecto®, en función del peso corporal individual del perro, para alcanzar una dosis mínima de 25 mg/kg de peso corporal y una eficacia durante las 12 semanas siguientes al tratamiento. Los comprimidos masticables se administraron 20 (± 10) minutos después de ofrecer el alimento, colocándolos en la parte posterior de la cavidad oral, sobre la lengua, para iniciar la deglución.

45 También el día 0, se administró por vía tópica Advocate® disponible en el mercado al otro grupo de perros (controles positivos) de acuerdo con la etiqueta del producto. Debido a la duración de eficacia de 28 días de Advocate®, se volvió a tratar a estos perros los días 28 y 56. Con el perro en posición de pie, se separó el pelaje hasta que la piel quedó visible y se administró el Advocate® directamente sobre la piel.

50 Ambos grupos tratados fueron observados antes del tratamiento y de nuevo cada hora durante cuatro horas después del tratamiento del último animal, para posibles efectos adversos. El personal que realizó las observaciones posteriores al tratamiento fue enmascarado con respecto al tratamiento.

Evaluaciones de ácaros

55 Se realizaron raspados cutáneos profundos (~ 4 cm²) de cinco puntos de cada perro los días -4, 28, 56 y 84 y se examinaron con un estereomicroscopio para detectar la presencia de ácaros *Demodex* spp. Se realizaron raspados de piel de los perros tratados con Advocate® el día 28 y el día 56, antes de aplicar el segundo o tercer tratamiento, respectivamente. En cada examen posterior se rasparon las mismas zonas y/o zonas de nuevas lesiones.

60 Los signos clínicos y la extensión de las lesiones demodécticas de cada perro se evaluaron los días en que se realizaron los raspados cutáneos y se registraron en un formulario normalizado. Se evaluaron los siguientes parámetros y se esbozaron en una silueta (lado izquierdo y derecho) para cada perro: zonas del cuerpo que presentan eritema; zonas del cuerpo cubiertas por cilindros, escamas y costras; zonas del cuerpo con alopecia (1 = ligero debilitamiento del cabello; 2 = alopecia llamativa; 3 = sin pelo). Fotografías en color que ilustran la extensión de las
65 lesiones y su resolución, se tomaron de cada perro el día -4 y posteriormente a intervalos aproximadamente mensuales

hasta el día 84 después del tratamiento. Se realizó una evaluación semicuantitativa del recrecimiento del pelo, comparando el pelo antes y después de las 12 semanas de duración del estudio.

Evaluación de la eficacia

La variable principal de evaluación en el estudio fue la disminución del número de ácaros contados en los raspados de piel (ácaros inmaduros y adultos vivos combinados) tras el tratamiento.

La eficacia se calculó utilizando medios geométricos con la fórmula de Abbott:

$$\text{Eficacia (\%)} = (\text{Mpre} - \text{Mpost}) / \text{Mpre} \times 100$$

siendo Mpre el número medio de recuentos de ácaros antes del tratamiento y Mpost el número medio de recuentos de ácaros después del tratamiento.

De manera adicional, los grupos se compararon mediante un ANOVA (procedimiento Proc GLM en SAS) con un efecto del tratamiento tras una transformación logarítmica de los datos de los ácaros (recuento + 1).

Un perro tratado con Advocate® fue retirado del estudio el día 59 debido a un linfoma maligno. Los resultados correspondientes a este perro hasta el día 56, antes de su exclusión del estudio el día 59, han sido incluidos con los de los otros perros del grupo tratado con Advocate®.

Resultados

No se observó en ningún perro ningún acontecimiento adverso que se considerara relacionado con el tratamiento oral con comprimidos masticables Bravecto® ni con el tratamiento tópico con Advocate®.

El tratamiento con comprimidos masticables Bravecto® dio como resultado una reducción del número medio de ácaros presentes en los raspados cutáneos del 99,8 % el día 28, y del 100 % los días 56 y 84 después del tratamiento. El tratamiento con Advocate® dio como resultado una reducción del número medio de ácaros presentes en los raspados cutáneos del 98,0 % el día 28, del 96,4 % el día 56 y del 94,7 % el día 84. Se encontró un número de ácaros estadísticamente significativo ($P \leq 0,05$) en los perros tratados con Bravecto® en comparación con los perros tratados con Advocate® (Tabla 1).

Tabla 1: Reducciones geométricas medias de los recuentos de ácaros *Demodex* spp. en perros tratados una vez por vía oral con Bravecto® o por vía tópica en tres ocasiones en intervalos de 28 días con Advocate®

Días de estudio	Grupos de estudio	Bravecto®	Advocate®	valor de p
-4	Número medio ^a de ácaros (n)	447,0	509,4/478,6 ^b	Na ^c
	Intervalo de recuento (n)	41-1740	79-2724	
28	Número medio ^a de ácaros (n)	0,8	10,0	
	Intervalo de recuento (n)	0-14	0-496	
	Efectividad (%)	99,8	98,0	0,0917
56	Número medio ^a de ácaros (n)	0,0	18,5	
	Intervalo de recuento (n)	Na ^c	0-115	
	Efectividad (%)	100,0	96,4	<0,0001
84	Número medio ^a de ácaros (n)	0,0	25,6	
	Intervalo de recuento (n)	Na ^c	0-286	
	Efectividad (%)	100,0	94,7	0,0020
^a Media geométrica				
^b Recuentos de ácaros calculados sin un perro, al que se le practicó la eutanasia el día 59				
^c No aplicable				

La prevalencia de manchas eritematosas en los perros tratados una vez por vía oral con comprimidos masticables Bravecto® se redujo desde el 62,5 % de los perros el día -4 antes del tratamiento hasta el 12,5 % de los perros 12 semanas después del inicio del tratamiento.

La prevalencia de las costras, cilindros o escamas se redujo desde el 100 % antes del tratamiento hasta el 12,5 % 12 semanas después del inicio del tratamiento.

En comparación, la prevalencia de manchas eritematosas en perros tratados tres veces con un intervalo de 28 días con Advocate® se redujo del 87,5 % al 0 % y la prevalencia de costras, cilindros y escamas se redujo del 100 % al

42,9 % (Tabla 2).

Tabla 2. Reducción de la prevalencia de cambios dermatológicos en perros con demodicosis generalizada tras el tratamiento con Bravecto® o Advocate®

Bravecto®: prevalencia de las lesiones los días antes y después del tratamiento ^a (número de perros/número de perros por grupo)				
Síntoma clínico	Día -4	Día 28	Día 56	Día 84
Manchas eritematosas	62,5 % (5/8)	37,5 % (3/8)	12,5 % (1/8)	12,5 % (1/8)
Costras, cilindros o escamas	100 % (8/8)	62,5 % (5/8)	62,5 % (5/8)	12,5 % (1/8)
Advocate®: prevalencia de las lesiones en los días anteriores y posteriores al tratamiento inicial ^b (número de perros/número de perros por grupo)				
Síntoma clínico	Día -4	Día 28	Día 56	Día 84
Manchas eritematosas	87,5 % (7/8)	50 % (4/8)	0 % (0/8)	0 % (0/7) ^c
Costras, cilindros o escamas	100 % (8/8)	100 % (8/8)	37,5 % (3/8)	42,9 % (3/7) ^c
^a Los perros fueron tratados una vez por vía oral el día 0				
^b Los perros recibieron tratamiento tópico el día 0, el día 28 y de nuevo el día 56. Se realizaron evaluaciones cutáneas antes del tratamiento.				
^c Recuentos de ácaros calculados sin un perro, al que se le practicó la eutanasia el día 59.				

5

En la Tabla 3 se resume el recrecimiento del vello en comparación con la proporción de la superficie corporal cubierta por pelo antes del tratamiento. En los días 56 y 84 tras el inicio del tratamiento, el recrecimiento del pelo en la mayoría de los perros de ambos grupos superó en un 90 % al de la evaluación previa al tratamiento.

10 Tabla 3. Recrecimiento del pelo en perros con sarna demodéctica generalizada tras el tratamiento con Bravecto® o Advocate®

Día de estudio	Puntuación de recrecimiento del pelo: frecuencia de aparición					
	Bravecto® ^a (número de perros/número de perros por grupo)			Advocate® ^b (número de perros/número de perros por grupo)		
	1 (0-50 %)	2 (50-90 %)	3 (>90 %)	1 (0-50 %)	2 (50-90 %)	3 (>90 %)
28	3/8	1/8	4/8	6/8	1/8	1/8
56	0/8	1/8	7/8	0/8	1/8	7/8
84	0/8	1/8	7/8	0/7 ^c	1/7 ^c	6/7 ^c
^a Los perros fueron tratados una vez por vía oral el día 0						
^b Los perros recibieron tratamiento tópico el día 0, el día 28 y de nuevo el día 56. Se realizaron evaluaciones cutáneas antes del tratamiento.						
^c Recuentos de ácaros calculados sin un perro, al que se le practicó la eutanasia el día 59.						

El peso corporal de cada perro aumentó de forma similar en ambos grupos durante el periodo de estudio.

15 Conclusiones

La administración oral única de comprimidos masticables Bravecto® (13,64 % de fluralaner) es muy eficaz contra la demodicosis generalizada, sin ácaros detectables a los 56 y 84 días del tratamiento. En comparación, Advocate® (10 % de imidacloprid/2,5 % de moxidectina) administrado tres veces a intervalos de 28 días, es también muy eficaz contra la demodicosis generalizada, pero la mayoría de los perros seguían albergando ácaros en todos los momentos de evaluación. Ambos tratamientos dieron como resultado una notable reducción de las lesiones cutáneas y un aumento del crecimiento del pelo 12 semanas después del tratamiento inicial.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de isoxazolina en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner o una sal o un solvato o un N-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de la demodicosis generalizada en un mamífero, en donde el mamífero es un perro.
2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de isoxazolina se administra al mamífero por vía oral.
- 10 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de isoxazolina se administra al mamífero por vía tópica.
4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de isoxazolina se administra al mamífero por vía parenteral por inyección.