POSSE
HERRERA
RUIZ

1000 CHAMBERS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-010828- -00000-0000
Fecha: 2014-01-21 14:32:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

Industria y
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD
FASE NACIONAL -PCT

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: PARTÍCULAS QUE COMPRENDEN UN PRINCIPIO ACTIVO A BASE DE POLIACRILATO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:
A01N 25/24 (2006.01) A61K 8/81 (2006.01)
A61Q 17/02 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

71. SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

DOMICILIO: Alfred Nobel Strasse 10, Monheim am Rhein ALEMANIA

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., ENERO 21 DE 2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-010828- -00000-0000

Fecha: 2014-01-21 14:32:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

ación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	**PCT/EP2012/064424**	**Fecha**	23/07/2012
Publicación Internacional No.	**WO 2013/014127 A1**	**Fecha**	31/01/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

PARTÍCULAS QUE COMPRENDEN UN PRINCIPIO ACTIVO A BASE DE POLIACRILATO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A01N 25/24 (2006.01) ***A61K 8/81*** (2006.01) ***A61Q 17/02*** (2006.01) ***A61K 9/16*** (2006.01) ***A61K 9/50*** (2006.01)

5 SOLICITANTE (S) Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1	**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	**Alfred Nobel Strasse 10,**	No. TELÉFONO	
CIUDAD	**Monheim am Rhein**	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	**ALEMANIA**
PAÍS DE RESIDENCIA	**ALEMANIA**		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HOFMANN	**Stefan**	**ALEMANIA**
2. SELBACH	**Claudia**	**ALEMANIA**
3. KRÜDEWAGEN	**Eva, Maria**	**ALEMANIA**
4. STANNECK	**Dorothee**	**ALEMANIA**

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Alemania		**1. Langenfeld**	**1. Seidenweberstr. 7, 40764**
2. Alemania		**2. Wermelskirchen**	**2. Stumpf 28, 42929**
3. Alemania		**3. Monheim**	**3. Opladener Str. 117, 40789**
4. Alemania		**4. Solingen**	**4. Sonnenstr. 20, 42655**

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CAMARGO WILLIAMSON	**HELENA**	**C.C 35.455.268 de Bogota** **T.P 76985**

DIRECCIÓN	**CARRERA 7 Nº 71 – 52, TORRE A, PISO 5**	No. TELÉFONO	**3257300**
CIUDAD	**BOGOTÁ**	CORREO ELECTRÓNICO	**helena.camargo@phrlegal.com**
PAÍS	**COLOMBIA**	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	**PODER PROT. 13 102341**

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD	☒ SI	☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. **COMUNIDAD EUROPEA**		**11175537.7**	**27/07/2011**

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso, **PODER PROT 13 102341**
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

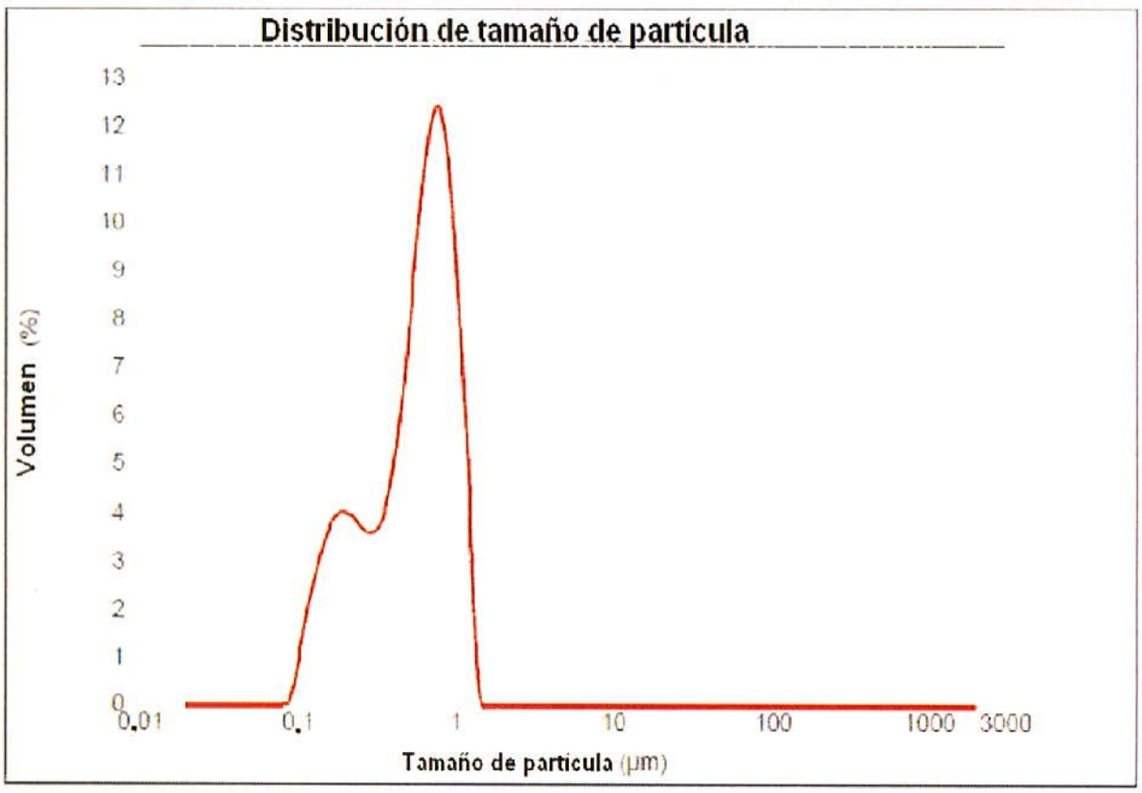
Universidades públicas o privadas

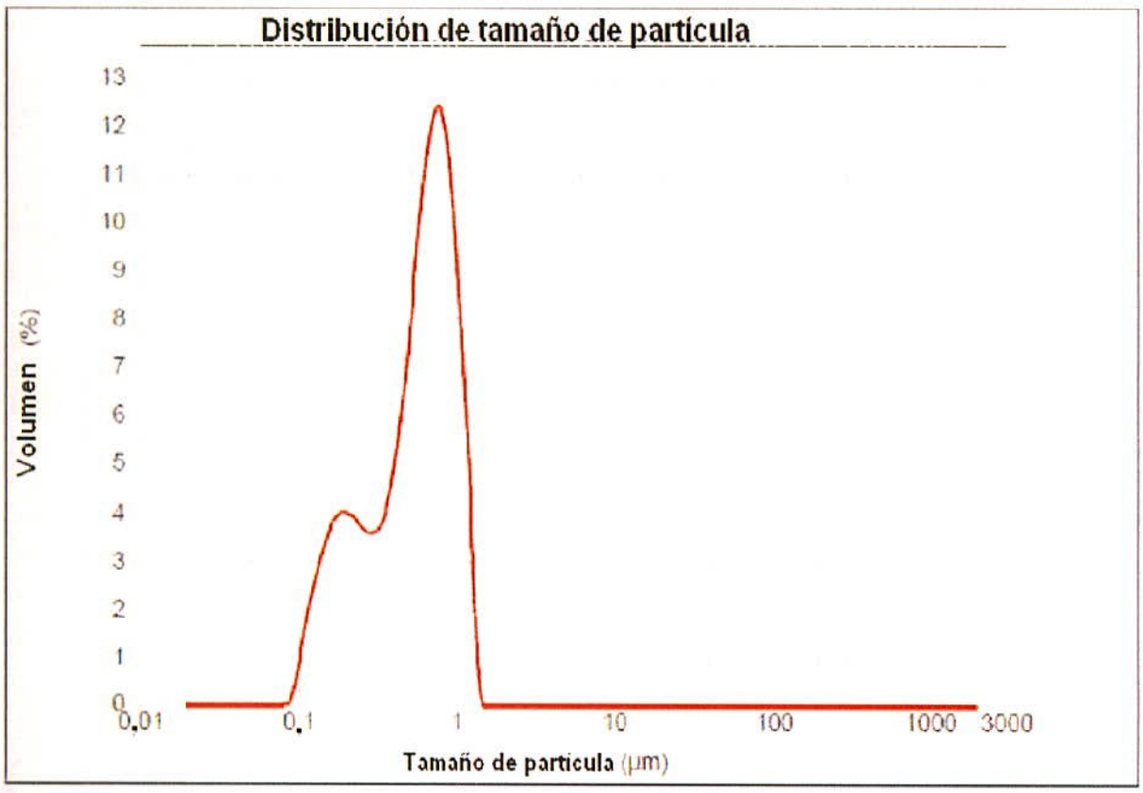
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.


Distribución de tamaño de partícula
Volumen (%)
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
3000
Tamaño de particula (µm)


Distribución de tamaño de partícula
Volumen (%)
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
3000
Tamaño de particula (µm)

PARTÍCULAS QUE COMPRENDEN UN PRINCIPIO ACTIVO A BASE DE POLIACRILATO

La invención se refiere a partículas novedosas, que comprenden un principio activo a base de poliacrilato, que se unen al pelo, y al uso de estas partículas para preparar medicamentos, en particular para medicina veterinaria.

En el contexto de la presente invención, el término principio activo se ha de entender en el presente documento a continuación por significar tanto los compuestos clásicos farmacéuticos como insecticidamente activos y cualquier forma de agente beneficioso en ganadería animal.

La aplicación externa de los principios activos es una forma de administración que se prefiere en medicina veterinaria y se usa en particular para formulaciones de principios activos para protección contra ectoparásitos, pero también de compuestos transdérmicamente activos y principios activos que moderan el comportamiento de los animales tratados, o incluso de animales que interactúan. Para este propósito, se hace uso frecuentemente de formulaciones de manchado sobre y limpieza sobre, donde el principio activo se aplica en forma líquida o incluso en forma de una pulverización en o sobre el pelaje o la piel de los animales. En la mayoría de los casos, la duración de la acción de tales formulaciones se limita a unos pocos días o semanas, en el caso de principios activos repelentes en algunos casos a unas pocas horas. En muchos casos, los principios activos o componentes de la formulación pueden también provocar irritación de la piel o inflamación local extensiva. De acuerdo con lo anterior, es ventajoso proporcionar formas de administración

- que permitan una mayor duración de acción a lograr
- que provoquen poca, o ninguna, irritación en la piel
- que sean fáciles de fabricar
- y que no tengan efectos adversos sobre las propiedades funcionales o hápticas del pelaje o la piel del animal.

Hemos encontrado ahora que es posible lograr esto en microcápsulas que comprenden principios activos catiónicos de pequeño tamaño que se aplican a la piel o el pelo del animal tratado y que liberan el principio activo de una manera controlada y retardada.

La liberación retardada de los principios activos de micropartículas no cargadas o cargadas aplicadas al pelo o la piel se conoce bien en el campo de la aplicación de productos cosméticos o de cuidado de la piel. En estos campos de aplicación, las propias micropartículas son también capaces de influir en las propiedades de los pelos. Sin embargo, una aplicación relativamente larga en el intervalo de días o semanas no se ha descrito en estos campos de aplicación, y además, no es el objetivo de estas aplicaciones.

En aplicaciones farmacéuticas, la encapsulación de principios activos en micropartículas catiónicas es también conocida y descrita. En el presente documento, se hace uso frecuentemente de copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizados (por ejemplo, polímeros de Industrias Evonik que tienen la marca comercial "Eudragit® RS, RL"). Sin embargo, estas micropartículas se usan principalmente para formas de administración oral en farmacia y teniendo un tamaño de partícula de > 30 µm a 1.000 µm son demasiado grandes para la aplicación sobre el pelo del animal. Además, los procedimientos descritos para la preparación no producen micropartículas que tengan un tamaño de un orden adecuado para la aplicación de acuerdo con la invención. Es conocido el uso de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizado tanto en productos de cuidado de pelo como en sistemas terapéuticos transdérmicos. Sin embargo, en estos casos los polímeros no se usan en combinación con micropartículas.

La irritación de la piel por los principios activos se puede evitar en principio mediante la aplicación de los principios activos en forma de pulverización, disueltos en un disolvente, al pelaje del animal. Esta aplicación, también, es conocida por el experto en la técnica y se describe en la

bibliografía. Sin embargo, en general esto no logra ninguna acción prolongada.

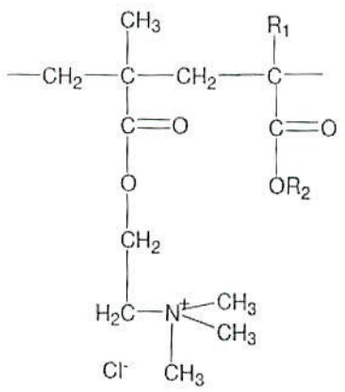
En el presente documento a continuación, la técnica anterior se describe en más detalle usando ejemplos seleccionados. Sin embargo, ninguno de los procedimientos y tecnologías enumerados pueden lograr la ventaja de la presente invención

- micropartículas para la liberación retardada de principios activos, suficientemente pequeñas para adherirse al pelo,
- adhesión prolongada al pelo cubriendo la superficie de las micropartículas con polímeros catiónicos,
- ningún efecto negativo sobre las propiedades funcionales y hápticas del pelo, y
- preparación sencilla mediante un procedimiento de emulsión.

Los polímeros catiónicos insolubles en agua del copolímero del tipo de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizado se usan como formadores de película en revestimiento de comprimidos y gránulos para controlar y retrasar la descomposición de los comprimidos y la liberación del principio activo de una manera independiente del pH (Guías de aplicación de Industrias Evonik: Eudragit® Guidelines, 10ª Edición, Darmstadt, Alemania; Industrias Evonik AG, 2008).

Para el propósito de la presente invención, los copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizado se entienden preferentemente por significar un grupo de polímeros insolubles en agua conocidos con el nombre comercial Eudragit® RS o Eudragit® RL de Evonik (como en 2011). Éstos son copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico que tienen una baja proporción de grupos amonio cuaternizados (nombres químicos: poli(cloruro de acrilato de etilo - metacrilato de co-metilo - metacrilato de co-trimetilamonioetilo) que tiene una relación de copolimerización de 1:2:0.1, número CAS: 33434 – 24 – 1, nombre comercial Eudragit® RS, descrito en Ph. Eur. como copolímero de metacrilato de amonio, tipo B; y poli(cloruro de acrilato de etilo - metacrilato de

co-metilo - metacrilato de co-trimetilamonioetilo) que tiene una relación de copolimerización de 1:2:0.2, número CAS: 33434 – 24 – 1, nombre comercial Eudragit® RL, descrito en Ph. Eur. como copolímero de metacrilato de amonio, tipo A). Se pueden emplear en forma de dispersión acuosa (Eudragit® RS, RL 30D) o en forma de gránulos (Eudragit® RS, RL PO):



R_1 = H, CH_3
R_2 = CH_3, C_2H_5

Fórmula estructural general de copolímeros del tipo "Eudragit® RL, RS"

El fabricante indica el peso molecular medio de Eudragit® tipo RS, RL como un valor ponderado medio de P_m = 30.000 g/mol (Eudragit® RS) y P_m = 31 000 g/mol (Eudragit® RL); la temperatura de transición vítrea se establece como 65 (Eudragit® RS) y 70 °C (Eudragit® RL). (Guías de Aplicación de Industrias Evonik: Eudragit 10ª Edición, Darmstadt, Alemania: Industrias Evonik AG, 2008).

Se sabe que los polímeros catiónicos se adhieren bien a interfaces cargadas negativamente tales como pelo y piel y son capaces de formar películas sobre ellas. Este principio se usa para lociones acondicionadoras de pelo y productos para el cuidado de pelo. Eudragit® también se usa para este propósito. El documento EP 1092417, por ejemplo, describe el uso de Eudragit® catiónico como un polímero formador de película que se puede incorporar en forma finamente dividida en champús y proporciona al pelo una mejora en la

resistencia y prestación. Los aditivos mencionados son principios activos de cosmética de pelo, tales como vitaminas, pero sin compuestos farmacéuticamente activos. El documento WO97/45012 describe el uso de polímeros catiónicos formadores de película en formulaciones que comprenden principios activos ectoparasiticidas, específicamente piretroides, que, en virtud de su afinidad al pelo, permiten una unión de mayor duración de los principios activos al pelo. Se hace mención de polímeros catiónicos del tipo policuaternario (Poliquat 10,28,11), derivados de goma guar catiónicos y también Eudragit RS. Para una formulación, se describe una actividad ectoparasiticida de 8 días. Sin embargo, los polímeros catiónicos mencionados en el documento WO97/45012 no son capaces de formar micropartículas adecuadas para el propósito de la presente invención. De acuerdo con lo anterior, no se demuestra una duración de acción de semanas, como se puede lograr con las micropartículas que comprenden un principio activo de la presente invención. Los copolímeros de acrilato formadores de película del tipo Eudragit® también se usan en sistemas terapéuticos dérmicos y transdérmicos. El documento JP 03-077820 ilustra el uso de una formulación líquida de estos polímeros en un disolvente adecuado, preferentemente etanol, que adicionalmente comprende agentes antibacterianos o antiinflamatorios. Los repelentes de insecto como principio activo son del mismo modo mencionados. Las formulaciones se aplican a la piel en forma de un líquido o en forma de una pulverización. El documento WO02/060417 reivindica los copolímeros de metacrilato catiónicos como adhesivos o ligandos para sistemas terapéuticos transdérmicos. Las formulaciones comprenden plastificantes y compuestos farmacéuticamente activos. Una realización adicional son aplicaciones dentales sobre la mucosa oral o para el tratamiento de fundas dentales. Los documentos US 5438076 y EP 0404558 describen el uso de Eudragit® L, RL o RS en solución alcohólica conjuntamente con principios activos antibacterianos y plastificantes. Se hace mención de una liberación de larga duración de los

principios activos de las películas que se adhieren a la mucosa. La solubilidad reducida de los materiales poliméricos en agua es otra ventaja, ya que se retrasa la eliminación por la saliva, pero todavía está asegurada la degradación biológica. El documento JP 63-130541 describe un procedimiento similar en el que Eudragit® conjuntamente con un principio activo antibacteriano y polímeros hidrófilos (celulosa éter, PVP) se disuelve en alcoholes polihidroxílicos y el principio activo se libera durante más tiempo de las películas formadas, comparadas con las preparaciones sin polímero catiónico. En tales sistemas, el término "liberación/aplicación de larga duración" siempre se refiere a un período en el intervalo entre horas y unos pocos días. Los períodos de tiempo requeridos para la aplicación de acuerdo con la invención no se pueden lograr de esta manera. En principio, micropartículas que se adhieren al pelo o piel son capaces de liberar los principios activos incluidos en ellos durante un período de tiempo relativamente largo. Sin embargo, el problema de lograr una adherencia relativamente larga de las micropartículas a los pelos tiene un inconveniente. Ya que los pelos tienen una carga superficial negativa, es factible promover la adherencia mediante a) fabricar las partículas catiónicas o b) de manera alternativa proporcionar los pelos con revestimientos catiónicos para unirse a las micropartículas cargadas negativamente a los pelos de esta manera.

El procedimiento b) se muestra en el documento WO01/87243. Éste describe el uso de micropartículas PTFE en los productos de cuidado de pelo, cuya adherencia a los pelos se mejoró mediante la adición de polímeros catiónicos a la preparación. La publicación menciona dialquilmetacrilamiduros cationizados. Estas partículas PTFE mejoran las propiedades del pelo. Se usa un procedimiento similar en el documento WO97/38667. Micropartículas que constan de poliestireno, PMMA y otros polímeros que tienen un diámetro de 0,2 - 1 µm se aplican al pelo. La cationización de las partículas se lleva a cabo usando polímeros catiónicos o tensioactivos catiónicos que se usan o bien como matriz de polímero o mezclados en las formulaciones como un aditivo.

Las partículas sirven para mejorar el brillo del pelo. Sin embargo, una adherencia de larga duración durante semanas no se logra y no se describe. Estos sistemas del mismo modo no sirven para la aplicación de los principios activos. De manera alternativa, las micropartículas aniónicas se pueden revestir con polímeros catiónicos. El documento US 5753264 describe la preparación de emulsiones previas de una fase oleosa que comprende el principio activo (los aceites que actúan como un repelente para las cochinillas, vitaminas) con tensioactivos aniónicos en solución acuosa y la posterior formación de un revestimiento de polímero mediante la coacervación con quitosano de solución acuosa ácida por desplazamiento de pH. La reticulación posterior conduce a micropartículas cargadas catiónicamente, muy finas < 10 µm. Estas micropartículas se pueden aplicar al pelo humano. En un ensayo in vitro se demuestra una acción repelente durante una semana. Sin embargo, no se demuestra una duración de acción de más tiempo de las emulsiones encapsuladas comparadas con las emulsiones aplicadas en forma no encapsulada. El documento US 0142828 muestra que los principios activos, preferentemente perfumes, pero también los repelentes de insectos, se pueden introducir en las micropartículas de resinas de urea/melamina formaldehído mediante la formación de una emulsión primaria acuosa y posterior policondensación. Como alternativa se mencionan coacervados de complejos de gelatina o polímeros de poliacrilato. En una segunda etapa, estas micropartículas se revisten después con el polímero catiónico. Se pueden usar almidón cationizado, goma guar, polisiloxanos para este propósito, pero los poliésteres también se mencionan. Estas cápsulas cationizadas en diámetro de 2 - 15 µm se pueden aplicar al pelo y liberar el contenido. Se demuestra que, comparadas con las cápsulas no cationizadas, se pueden aplicar compuestos sustancialmente más activos al pelo y liberarse. El documento FR 2801811 describe un procedimiento similar donde la carga de las microcápsulas que comprenden principios activos cargados negativamente se cambia mediante la

aplicación de un polímero catiónico (tipos policuaternarios), permitiendo de este modo que las microcápsulas se apliquen a fibras textiles o pelos cargados negativamente. Sin embargo, estas aplicaciones no mencionan el uso de copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizado (Eudragit® RS, RL). Sin embargo, los procedimientos mencionados requieren varias etapas de procedimiento para generar las microcápsulas catiónicas, y por lo tanto son inadecuadas para una simple preparación industrial. Además, los polímeros catiónicos usados tienen que ser solubles en agua. Eudragit® RS/RL son insolubles en agua y por lo tanto inadecuados para las técnicas descritas en el presente documento. El deseo de otros desarrollos de procedimientos es proporcionar las propias microcápsulas durante la preparación con una carga superficial catiónica. El documento WO01/35933 describe la producción de microcápsulas donde el material a encapsular (por ejemplo, vitaminas) conjuntamente con el polímero de revestimiento se disuelve en un disolvente orgánico que tiene que ser parcialmente soluble en agua (en la mayoría de los casos acetato de etilo). El polímero de revestimiento preferente es PMMA. Esta solución se dispersa en una fase acuosa que comprende un emulsionante y se ha saturado con el disolvente orgánico. A partir de la emulsión, el disolvente se retira mediante extracción del disolvente, dando como resultado la formación de micropartículas que tienen un tamaño de 3 - 300 µm. Sin embargo, las microcápsulas no llevan ninguna carga. Por lo tanto la solicitud WO01/35933 describe un procedimiento alternativo donde el polímero de revestimiento usado es Eudragit® RS PO, que se aplica a las partículas primarias en una segunda etapa. De esta manera, las micropartículas están provistas de carga superficial catiónica. Una ventaja destacable es que el procedimiento no requiere ningún hidrocarburo clorado como disolvente. Sin embargo, el procedimiento descrito tiene una desventaja sustancial ya que el procedimiento de extracción del disolvente requiere un gran exceso de fase acuosa. De este modo, las dispersiones obtenidas comprenden, por ejemplo, solamente el 0,2 % o 0,4 %

de sólidos, que requieren etapas de concentración o secado. Por el contrario, el procedimiento de preparación descrito en la presente invención permite un procedimiento de un recipiente. La proporción por volumen de la fase de polímero se puede ajustar de manera variable de manera que, después de retirar el disolvente orgánico, se forma una dispersión que se puede llenar en recipientes o aplicarse directamente, si es apropiado después de la adición o de componentes de formulación adecuados. Las microcápsulas del documento WO01/35933 se pueden aplicar de acuerdo con la invención a la piel o al pelo; sin embargo, teniendo el tamaño mencionado, son inadecuadas para las aplicaciones de larga duración sobre el pelo. Los ejemplos del documento WO01/35933 describen tamaños de partículas de un diámetro de 40 - 100 μm. Teniendo el pelo un diámetro de 50 - 120 μm, dependiendo del tipo de pelo, es obvio que tales partículas son demasiado grandes e inadecuadas para la adherencia de larga duración sobre el pelo del animal. Además, las partículas obtenidas son visibles para el ojo desnudo y la apariencia visual del pelaje del animal. Por el contrario, usando el procedimiento de preparación de acuerdo con la presente invención, los tamaños de partícula adecuados y preferentes en el intervalo de 0,1 - 3 μm se pueden lograr fácilmente. Además, para formar la emulsión previa, se requiere un emulsionante externo en la fase acuosa externa. Las sustancias disueltas en la fase oleosa no son capaces de acción de auto emulsión. Los documentos EP 1407753 y EP 1407754 describen un procedimiento donde los copolímeros de poliacrilamida y ácido acrílico se dispersan conjuntamente con resinas de melamina-formaldehído en solución acuosa. Se introducen perfumes en esta solución. Un incremento de temperatura inicia la policondensación alrededor de las gotitas de aceite. Mediante la adición del polímero catiónico durante la fase de reacción, éste se incorpora en la capa externa de las micropartículas. Se menciona explícitamente la necesidad de la compatibilidad química del policondensado con el material de la pared de la cápsula. Estas micropartículas catiónicas se

pueden después aplicar a textiles o incorporarse en champús para uso en el pelo y piel. De una manera general, se mencionan poliésteres como ejemplos de grupos de polímero catiónico. Sin embargo, los tipos Eudragit® no se describen. El documento WO02060399 establece que los productos de cuidado de pelo catiónicos o polímeros catiónicos, por ejemplo, polietilenimina, se funden conjuntamente con los principios activos y un polímero de matriz hidrófobo. Esta fusión se emulsiona en una solución acuosa que contiene tensioactivo y se enfría. Las micropartículas catiónicas tienen un tamaño de 0,1 - 0,5 μm y están incorporadas en los champús. Las partículas se adhieren sobre el pelo, liberándose los ingredientes durante un período de varias horas. Por el contrario, el documento EP 0369741 describe micropartículas porosas cationizadas que tienen un diámetro de preferentemente 10 - 40 μm cuyos poros pueden absorber sustancias para el cuidado del pelo, filtros solares, perfumes o repelentes de insectos. Se establece un grado de carga del 5 - 65 %. La carga promueve la adsorción sobre materiales de queratina. La descripción menciona el uso posible de metacrilatos como polímero. Sin embargo, el procedimiento de preparación es complicado. Incluyendo la polimerización de la suspensión, una pluralidad de etapas de lavado para generar la estructura porosa, cationización por protonación de las superficies de la partícula y carga con el principio activo, al menos se requieren cuatro etapas. Además, no se ha demostrado que las partículas se adhieran al pelo por mucho tiempo.

De manera alternativa, el documento WO98/28399 describe la polimerización en suspensión como un procedimiento adecuado para generar partículas de polímero que tienen un diámetro de 10 - 150 μm, consistiendo las partículas de polímero en ésteres metacrílicos hidrófobos, copolimerizados opcionalmente con otros monómeros, tal como estireno. Para la copolimerización, se hace uso incluso de monómeros catiónicos, preferentemente metacrilatos de dimetilaminoetilo cationizados (cuaternizados)

(componente de Eudragit®) y monómeros de reticulación. De esta manera, las micropartículas están provistas de su carga superficial catiónica. La polimerización en suspensión se lleva a cabo en presencia de un estabilizador de polimerización. Se da preferencia al uso de poli (alcohol vinílico o ésteres de celulosa. Por su parte, estos polímeros que contienen grupos hidroxilo pueden también tener unidades de monómeros catiónicos. El estabilizador se incorpora en la pared de la micropartícula durante la formación de partículas. De esta manera, las micropartículas están provistas de superficies funcionales que consisten en unidades de alquilamonio cuaternario y grupos hidroxilo. La proporción de este polímero en las micropartículas puede ser desde el 1 al 25 %. De acuerdo con la invención, esta funcionalización potencia la adherencia a las fibras, incluso material queratínico (fibras de lana). Preferentemente, estas partículas después se cargan con principios activos en el procedimiento de hinchamiento dinámico. Se mencionan insecticidas, repelentes de insectos, perfumes, feromonas y otros principios activos. Sin embargo, de manera alternativa el principio activo también se puede incorporar durante la polimerización en las micropartículas formadas. Las dispersiones formadas están virtualmente libres de aglomerados y liberan el principio activo sobre la fibra durante un período de varios días. Sin embargo, esta solicitud no describe aplicaciones sobre el pelo. En cualquier caso, las partículas son demasiado grandes para este propósito. Además, este procedimiento adicionalmente requiere una etapa de polimerización complicada y posterior carga con el principio activo. Del mismo modo la liberación durante un período de varias semanas no se ha demostrado. La polimerización de radical libre requerida tiene un efecto negativo sobre la estabilidad de muchos principios activos.

Por el contrario, es obvio que la realización de acuerdo con la invención representa un procedimiento más simple y conduce directamente a las micropartículas cargadas catiónicamente de principio activo de una dimensión adecuada de 0,1 - 10 µm (preferentemente 0,1 - 3 µm). Además, las partículas

pueden comprender diversas proporciones de tipos de Eudragit®.

En principio, el procedimiento de evaporación de disolvente para generar micropartículas que comprenden principio activo de copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizado (nombre comercial Eudragit® RS, RL) es parte de la técnica anterior y se ha descrito de manera suficiente. Sin embargo, estos procedimientos se han aplicado y optimizado para desarrollar microcápsulas orales con una liberación prolongada del principio activo. En el presente documento, el principio activo y polímeros Eudragit® se disuelven en disolvente orgánico y se dispersan en una fase acuosa o una fase oleosa. La fase acuosa comprende emulsionantes, preferentemente poli alcohol vinílico o tensioactivos aniónicos o no iónicos. Si se usa una fase oleosa, por ejemplo, aceite de parafina, se hace uso frecuente de estearatos. Después de la retirada del disolvente a presión reducida - también es posible emplear el procedimiento de desplazamiento de disolvente - las micropartículas permanecen en la dispersión. En la mayoría de los casos, el tamaño está en el intervalo de 10 - 1.000 µm. Como un ejemplo de tal procedimiento, se puede mencionar IL 73597. En el presente documento, el disolvente orgánico usado es tetrahidrofurano (THF). En el documento WO92/01443, Eudragit® S 100 y Eudragit® RS 100 se disuelven conjuntamente con preferentemente principio activo básico en cloruro de metileno como disolvente, y preferentemente se dispersa en aceite mineral que comprende estearato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, las micropartículas se dividen finamente en la dispersión. Las partículas tienen un tamaño del orden de 0 -150 µm, siendo preferente < 50 µm. La liberación del principio activo se retarda y es dependiente del pH del ambiente. Drug Development and Industrial Pharmacy 16(13), 2057 - 2075 (1990) describe cómo nifedipina se disuelve en cloruro de metileno conjuntamente con los polímeros Eudragit® RS y RL. Con la ayuda de un agitador de paleta, esta solución se dispersa en la fase acuosa (emulsionante poli alcohol vinílico), y se evapora el disolvente. El tamaño de las

partículas depende de la velocidad de agitación, la proporción de polímero, la proporción de emulsionante, la viscosidad de la fase oleosa, etc. Existen numerosas publicaciones sobre este tema. Journal of Controlled Release, 16, 311 - 318 (1991) investiga el efecto de los emulsionantes en la fase acuosa sobre la liberación de ácido 5-aminosalicílico encapsulado (dispersión sólida en la fase de CH_2Cl_2). En las referencias de la bibliografía mencionadas, en la mayoría de los casos se usan aparatos de agitación usuales para generar la emulsión. Estas solicitudes y publicaciones establecen que un emulsionante disuelto en la fase acuosa es necesaria para preparar la emulsión y de este modo las micropartículas.

Ejemplos adicionales de la extensa bibliografía que se pueden mencionar son:

- Eudragit® RS and RL (acrylic resin) microcapsules as pH insensitive and sustained release preparations of Ketoprofen; Goto S. et al.; J. Microencapsulation 3(4), 1986, 293-304

- Evaluation of the sustained release properties of Eudragit® RS, RL and S (acrylic resins) microcapsules containing Ketoprofen beagle dogs; Goto S. et al., J. Microencapsulation 5(4), 1988, 343-360

- A novel method for preparation of Eudragit® RL microcapsules; Satturwar P.M. et al., J. Microencapsulation 19(4), 2002, 407-413

Sin embargo, todos estos procedimientos conducen a micropartículas que son demasiado grandes para la aplicación al pelo. También, estas publicaciones no demuestran que estas partículas se unan a superficies durante largos períodos. Además, para preparar las emulsiones se requiere un emulsionante en la fase acuosa externa. Los efectos autoemulsionantes de los tipos de polímero Eudragit® no se describen y no se llevan a efecto en los procedimientos mencionados anteriormente.

Un procedimiento totalmente diferente de unión de partículas de principio activo a pelo de animal se describe en el documento WO09/056280.

En el presente documento, se emplean anticuerpos funcionales. Las micropartículas se funcionalizan sobre la superficie mediante grupos carboxilo. Mediante estos grupos, los anticuerpos, están, en un procedimiento de etapas múltiples, unidos químicamente a micropartículas. Estos anticuerpos tienen dominios variable capaces de unirse específicamente a los pelos de diversas especies. Sin embargo, debido al requerimiento para unir los anticuerpos químicamente a la superficie y para mantener la funcionalidad durante períodos de tiempo requeridos por las aplicaciones, este procedimiento se tiene que considerar del mismo modo como complicado y costoso.

De acuerdo con la invención, no se requieren anticuerpos funcionales para mediar la unión de las micropartículas sobre el pelo del animal.

De este modo, ninguno de los procedimientos y tecnologías enumerados pueden lograr la ventaja de la presente invención – a) la generación de micropartículas para la liberación retardada de los principios activos después de la adherencia al pelo, b) provisión de una adherencia de larga duración al pelo cubriendo la superficie de las micropartículas con polímeros catiónicos, c) tamaño suficientemente pequeño de las micropartículas, de manera que no existe efecto negativo sobre las propiedades del pelo, y d) preparación simple de las micropartículas mediante un procedimiento de emulsión.

De acuerdo con lo anterior, un objetivo de la invención era desarrollar formas de administración para aplicaciones tópicas en medicina, preferentemente medicina veterinaria, que puede cumplir el siguiente perfil de demanda del complejo:

a) ser capaz de liberar principios activos lentamente o durante un período de varios días o semanas,

b) ser capaz de sustancialmente evitar la irritación de piel,

c) no tener efecto negativo sobre las propiedades funcionales y hápticas de pelaje o piel y

d) al mismo tiempo ser fácil de producir.

Este objetivo se logra de acuerdo con la invención. La invención se refiere a:

1. Partículas que tienen un tamaño de partícula d(v,90) de al menos 10 µm que comprende

   a) un poliacrilato no cargado y

   b) un poliacrilato catiónico que lleva grupos funcionales cargados positivamente,

   donde las partículas

   c) comprenden uno o más principios activos y

   d) pueden opcionalmente comprender además polímeros, adyuvantes o aditivos.

2. Partículas de acuerdo con el artículo 1 que tienen un tamaño de partícula d(v,90) de 0,1 - 3 µm.

3. Partículas de acuerdo con el artículo 1 o 2, en las que el poliacrilato catiónico b) es un copolímero de metacrilato de dialquilaminoalquilo cuaternizado.

4. Partículas de acuerdo con el artículo 3, en las que el poliacrilato catiónico b) es un copolímero de acrilatos de (metilo, etilo), metacrilatos de (metilo, etilo), dimetilaminoetil ésteres de ácido metacrílico cuaternizados con monoclorometano (conocidos por el nombre comercial de Eudragit RS o Eudragit RL).

5. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes, en las que el poliacrilato no cargado a) es poli(metacrilato de metilo).

6. Partículas de acuerdo con los artículos precedentes en los que la relación mixta del poliacrilato no cargado a) al poliacrilato catiónico b) es de 5:95 (p/p) a 95:5 (p/p), preferentemente de 70:30 (p/p) a 95:5 (p/p), particularmente preferentemente de 80:20 (p/p) a 90:10 (p/p).

7. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes que comprende, basado en la masa de las partículas, el 0,1 - 50 % en peso, preferentemente el 1 - 20 % en peso, en particular preferentemente el 5 -15 % en peso, de principio activo.

8. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes donde el poliacrilato no cargado tiene un peso molecular ponderado medio de entre 1.000 g/mol y 1.000.000 g/mol, preferentemente entre 20.000 y 600.000 g/mol, en particular preferentemente 50.000 - 150.000 g/mol.

9. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes que comprenden el 0,1 - 50 % en peso basado en la masa de las partículas de uno o más polímeros adicionales, preferentemente poliestireno.

10. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes que comprenden uno o más plastificantes, tensioactivos, codisolventes, siendo su suma, basada en la masa de las micropartículas, el 0,1 - 40 % en peso, preferentemente el 5 - 30 % en peso, en particular preferentemente el 5 - 20 % en peso.

11. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes que comprenden, como principio activo, flumetrina.

12. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes que

comprenden, como principio activo un repelente, preferentemente icaridina o N,N-dietil-m-toluamida.

13. Partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes, que comprenden, como principio activo, una arilpirrolidina, preferentemente N-[[4-[3-(3,5-diclorofenill)-3-(trifluorometil)-1- pirrolidinil]-2-(trifluorometil)fenil]metil]propenamida (Nº CAS: 1221692 - 86-9).

14. Procedimiento para preparar las partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos precedentes, que comprende las siguientes etapas:

(i) preparar una solución de componentes a) a d) en un disolvente o mezcla de disolvente (1) escasamente miscible con agua, si no del todo,

(ii) dispersar la solución (i) en una fase acuosa que opcionalmente comprende aditivos y disolvente o mezcla de disolvente (1) hasta saturación, para obtener una emulsión, fina, estable,

(iii) retirar el disolvente o mezcla de disolvente (1) de las gotitas de emulsión mediante

- I) evaporación (procedimiento de evaporación de disolvente), para obtener una suspensión acuosa, o

- II) secar por pulverización, para obtener un polvo seco.

15. Composición que comprende partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 13.

16. Composición de acuerdo con el artículo 15, donde las partículas están dispersas en un medio de dispersión.

17. Uso de las partículas de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 13 para preparar composiciones para controlar parásitos en animales.

18. Uso de las composiciones de acuerdo con el artículo 15 o 16 para repeler artrópodos en animales.

19. Composición de acuerdo con el artículo 15 o 16 para uso para controlar parásitos en animales.

20. Composición de acuerdo con el artículo 15 ó 16 para uso para repeler artrópodos en animales.

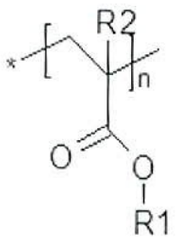
Las partículas de acuerdo con la invención tienen un tamaño de partícula d(v,90) < 10 μm, preferentemente d(v,90) < 5 μm, en particular preferentemente d(v,90) < 3 μm, medido por difracción de láser usando Malvern Mastersizer® 2000. Preferentemente, el tamaño de las partículas de acuerdo con la invención es al menos d(v,90) > 0.1 μm, en particular preferentemente d(v,90) > 0.3 μm, en particular preferentemente d(v,90) > 0,5 μm. A no ser que se indique de otra manera, todos los tamaños de partícula son valores d(v,90) medidos por difracción de láser (Malvern Mastersizer® 2000). d(v,90) se ha de entender por significar una distribución de tamaño de partícula basado en volumen donde el 90 % de todas las partículas tienen una dimensión menor o igual a este valor. Los términos d(v,50), d(v,10) etc. se han de entender de manera correspondiente. La medición se lleva a cabo mediante el procedimiento de difracción de láser usando el instrumento Mastersizer® 2000 (unidad de dispersión Hidro 2000G) de Malvern y el modo de evaluación de difracción de Fraunhofer, ya que los índices de refracción de las partículas del principio activo no se conocen. En el presente documento, una cantidad adecuada de la solución de muestra se dispersa previamente con agitación en 2 - 3 ml de un medio de dispersión (agua o de solución acuosa al 0,1 % de dioctil sulfosuccinato de sodio). Con agitación (300 rpm) y bombeo (900 rpm), la dispersión después se transfiere a la unidad de dispersión del instrumento y se

mide. El software de evaluación establece el tamaño de partícula como valores d(v,0.5), d(v,0.9), etc.,.

Los poliacrilatos cargados y no cargados de una matriz para el principio activo embebido.

Los polímeros no cargados - en algunas publicaciones y solicitudes también se denominan polímeros neutros - o poliacrilatos no cargados se han de entender en general como polímeros y específicamente como poliacrilatos que, en el sentido de la terminología de ácido/base de Brönsted, no contienen ningún grupo que puede estar protonado o desprotonado en sistemas acuosos. Además, también se refiere a todos los polímeros y específicamente a poliacrilatos que no contienen grupos permanentemente aniónicos o catiónicos y por lo tanto retienen su estado de carga en solución acuosa ácida o básica. Como resultado, son insolubles en agua, una propiedad adicional esencial de los poliacrilatos no cargados usados para el propósito de la invención. De acuerdo con lo anterior, las micropartículas formadas de ello permanecen intactas en agua y en el microclima del pelaje del animal, y también no son hinchables en cualquier grado medible. De esta manera solamente, los principios activos contenidos en las micropartículas se pueden liberar de una manera retardada y controlada por difusión. Para la definición anterior, es inmaterial si los poliacrilatos no marcados comprenden, por ejemplo, debido al procedimiento de producción, proporciones muy pequeñas de grupos cargados, protonatables o desprotonatables. En el caso de ésteres acrílicos o metacrílicos, por ejemplo, es posible que puedan comprender proporciones pequeñas de grupos carboxilo no esterificados. Éstos se pueden considerar como un tipo de "contaminación" no deseada, y no se deben tener en cuenta cuando se determina si un poliacrilato está "no cargado" para el propósito de la invención. Los poliacrilatos no cargados para el propósito de la invención no son solamente polímeros de ésteres acrílicos (poliacrilatos en el sentido más estricto de la palabra), sino también aquellos derivados de ésteres acrílicos. Los

ésteres son preferentemente de alquilo, conteniendo el grupo alquilo preferentemente 1 a 4 carbonos; se da preferencia muy particular a ésteres de metilo. Los derivados son en particular poli(alquil)acrilatos de alquilo, donde el sustituyente alquilo del ácido alquil acrílico y el grupo alquilo del éster independientemente de otro pueden ser alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; se da particular preferencia en cada caso al grupo metilo. Los poli(alquil)acrilatos de alquilo se usan con particular preferencia y se pueden representar por la siguiente fórmula general:



R^1 = alquilo, teniendo preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, en particular – CH_3

R^2 = alquilo, teniendo preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, en particular – CH_3

Un poliacrilato no cargado particularmente preferente para la matriz es polimetacrilato de metilo (poli(metacrilato de metilo), PMMA).

Como poliacrilatos no cargados para la matriz, es también posible usar copolímeros no cargados de los poliacrilatos no cargados anteriormente mencionados, o mezclas de diferentes poliacrilatos no cargados.

Las masas molares de los poliacrilatos no cargados de la matriz, por ejemplo, PMMA, pueden variar dentro de amplios límites. Es conveniente usar pesos moleculares de P_m = 1.000 g/mol a 1.000.000 g/mol (ponderados medios). Sin embargo, es particularmente adecuado un intervalo de peso molecular medio de 20.000 - 600.000 g/mol, y en el presente documento, a su vez, en particular preferentemente 50.000 - 150.000 g/mol. Los polímeros de

poliacrilato que tienen un bajo peso molecular particularmente adecuado para mezclar con el fin de reducir la temperatura de transición vítrea de las micropartículas, o para generar micropartículas particularmente pequeñas de d(v,90) < 2 µm (con este fin, preferentemente se hace uso de pesos moleculares P_m < 10.000 g/mol). Como ya se ha establecido anteriormente, las micropartículas pueden opcionalmente también comprender proporciones variables de polialquil acrilatos de alquilo adicionales no cargados.

Por el contrario, polímeros aniónicos, específicamente poliacrilatos aniónicos, no se usan para el propósito de la invención. Los polímeros aniónicos se han de entender por significar polímeros que contienen grupos funcionales que pueden estar desprotonados en el sentido de un ácido de Brönsted en un ambiente acuoso y / o contener grupos funcionales que están permanentemente cargados negativamente. Un ejemplo específico que se puede mencionar son los tipos Eudragit® S. Tales polímeros son inadecuados ya que debilitan, neutralizan o incluso convierten en negativa la carga superficial positiva de las micropartículas, que reducirían la adherencia de las micropartículas a las superficies del pelo cargadas positivamente.

El poliacrilato catiónico lleva grupos funcionales cargados positivamente y preferentemente un poliacrilato en el sentido estricto de la palabra, un polimetacrilato o un copolímero derivado del mismo. El grupo alquilo del éster y, si es apropiado, el sustituyente alquilo de ácido alquilacrílico denotan independientemente de otro alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; en cada caso se da particular preferencia al grupo metilo. El grupo cargado positivamente preferentemente está unido mediante un grupo éster al esqueleto de poliacrilato. Usualmente, un grupo amino o amonio está unido mediante una cadena alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente una cadena etileno, al oxígeno del grupo éster. El grupo cargado positivamente es preferentemente un grupo amino trialquilado y protonado o uno tetraalquilado, teniendo los grupos alquilo independientemente de otro 1 a 4 átomos de

carbono, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono. Se da preferencia muy particular a copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo catiónicos insolubles en agua, acrilato de (etilo, metilo) y metacrilato de (etilo, metilo) que tienen el nombre comercial Eudragit® RS o RL (fabricante y distribución: Industrias Evonik, como en 2011), en el que el grupo amino terciario se cuaterniza con cloruro de metilo (Nº de CAS. 33434 – 24 – 1; los polímeros de los tipos Eudragit® RL y RS se han descrito ya en detalle anteriormente). Los poliacrilatos catiónicos preferentemente tienen un peso molecular ponderado medio de 20.000 a 40 000, preferentemente de 25.000 a 35.000. El poliacrilato catiónico es un componente separado de las partículas de acuerdo con la invención; no está copolimerizado con los poliacrilatos no cargados de la matriz.

Sorprendentemente, tales polímeros catiónicos proporcionan un perfil de propiedad que, en combinación con el (los) polímero (s) de la matriz de poliacrilato no cargado, permite los cuatro requerimientos del complejo a) a d) para la forma de administración a lograr. El uso de polímeros catiónicos, en particular Eudragit® RS, RL, permite un procedimiento de preparación simple que genera micropartículas pequeñas que tienen una carga superficial catiónica y que, a partir de una formulación acuosa, se pueden adherir de manera eficaz al pelo de animal cargado negativamente y son suficientemente pequeñas, de manera que no afectan negativamente a las propiedades ópticas o hápticas del pelaje después del secado. Además, la adherencia de larga duración de las partículas sobre el pelo de animal se puede también lograr después del secado. Combinando diversas relaciones de los diferentes tipos de polímero (el polímero de matriz y poliacrilato catiónico), es posible modificar el tamaño de partícula y para lograr la liberación retardada, continua y de larga duración del (de los) compuesto (s) activo (s) de las partículas. La proporción de polímero catiónico se puede variar dentro de amplios límites del 5 - 95 % en peso, preferentemente del 5 - 30 % en peso, pero en particular preferentemente del 10 - 20 % en peso, basado en la proporción de polímero.

Las partículas de acuerdo con la invención también se pueden denominar microcápsulas en las que los principios activos se almacenan o se encapsulan. En las partículas, los principios activos se disuelven en forma molecularmente dispersada o suspendida en forma dispersa. De acuerdo con lo anterior, las micropartículas forman un depósito del principio activo. La matriz del polímero también puede comprender otros polímeros y aditivos. Como una característica adicional de la invención, se puede mencionar que el poliacrilato catiónico y también aditivos adicionales son miscibles con el (los) polímero (s) de matriz. Los aditivos y polímeros adicionales tienen que elegirse de tal manera que no exista separación de fases dentro de la matriz del polímero de la partícula. La proporción de los aditivos mencionados, tales como, por ejemplo, polímeros o plastificantes adicionales, en las micropartículas pueden llegar hasta el 40 % en total, basado en el peso total de las partículas.

La **preparación de las partículas** puede tener lugar mediante diversos procedimientos. Las propiedades de las partículas de acuerdo con la invención se pueden modificar mediante el procedimiento de preparación. De este modo, **el procedimiento de evaporación del disolvente** es el procedimiento preferente para obtener partículas del tamaño de acuerdo con la invención y una superficie modificada. Existen muchas descripciones de este procedimiento en la bibliografía, en diferentes variaciones. En el presente documento, los componentes de las partículas se disuelven en un disolvente orgánico que es inmiscible con agua, y después el disolvente - en la mayoría de los casos con la ayuda de un emulsionante - se dispersa en una fase acuosa, de manera que inicialmente se forma una emulsión. Mediante calentamiento de esta emulsión, la fase orgánica se evapora y la base del disolvente de los componentes disueltos se retira. Mediante el ajuste de temperatura de una manera adecuada, los disolventes se pueden retirar casi completamente de las micropartículas. Los sólidos de las gotitas de emulsión permanecen en la forma de micropartículas. De esta manera, la emulsión se convierte en una suspensión.

Si se requiere, se pueden añadir componentes de la formulación adicionales a esta suspensión. Después de embotellar, la formulación obtenida se puede aplicar directamente. De este modo, la formulación se puede preparar en una etapa (procedimiento de un recipiente). Las partículas se pueden purificar y aislar mediante etapas posteriores de lavado y filtración, esto es ventajoso para la aplicación.

En el caso de acuerdo con la invención, una carga superficial catiónica de las partículas se requiere para aplicación más tarde. Esto se logra mediante el poliacrilato catiónico. Conjuntamente con los polímeros de matriz, el (los) compuesto (s) activo(s) y opcionalmente aditivos, el poliacrilato catiónico se disuelve en la fase oleosa. En la presente invención, la relación de volumen del disolvente orgánico con respecto a la fase acuosa se puede variar dentro de amplios intervalos. De este modo, las relaciones de volumen de 10:90 a 50:50 (disolvente orgánico: fase acuosa) son posibles. Se da preferencia a proporciones por volumen de fase orgánica a fase acuosa de entre 20:80 a 40:60, mediante lo cual, usando condiciones adecuadas de dispersión - por ejemplo, cuando se usa un aparato de dispersión de alto rendimiento y / o un homogeneizador de alta presión - y variación de entrada de energía el tamaño de la gotita de la emulsión y de este modo por último el tamaño de las micropartículas se puede variar. El disolvente orgánico puede ser escasamente miscible con la fase acuosa, si no del todo, y se tiene que evaporar a temperaturas por debajo del punto de ebullición del agua. Estos requerimientos se pueden cumplir en particular por hidrocarburos halogenados y también por acetato de etilo. Para el propósito de la invención, se da preferencia a diclorometano, triclorometano y acetato de etilo.

De acuerdo con la invención, el poliacrilato catiónico ahora actúa como emulsionante. Por ejemplo, el Eudragit® RL(RS) catiónico insoluble en agua, que se usa preferentemente, tiene, en el uso de acuerdo con la invención, además de compatibilidad con el polímero de matriz, también notablemente

buenas propiedades de emulsión, y por lo tanto es posible generar gotitas de emulsión de aceite-en-agua finamente divididas. Esto es particularmente sorprendente, ya que de acuerdo con la enseñanza convencional un emulsionante adecuado tiene que ser soluble principalmente en la fase acuosa con el fin de generar emulsiones de aceite-en-agua. Después de retirar el disolvente, las micropartículas que comprenden el principio activo están presentes en forma de una dispersión acuosa. Las micropartículas ahora también tienen una carga superficial catiónica. Como consecuencia, las micropartículas, aplicadas en forma de una formulación de dispersión acuosa, pueden ahora estar unidas preferentemente sobre las superficies cargadas negativamente de los pelos del animal. Las propiedades del copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizado del tipo Eudragit® RS, RL da como resultado una adherencia particularmente buena al pelo y asegura que las micropartículas se adhieren a los pelos del animal secos incluso tiempo después de que la base de formulación acuosa se haya secado. Esto evita el contacto directo de los principios activos con la piel, y la acción de irritación de algunos principios activos no tiene efecto. Además, durante este período el principio activo se libera de las microcápsulas de una manera retardada. Las propiedades de liberación de las micropartículas se pueden variar adicionalmente y en amplios intervalos mediante aditivos adicionales (por ejemplo, plastificantes, adición de otros tipos de polímero, relación polímero de matriz/Eudragit®).

El aparato de dispersión de alto rendimiento usado puede ser, por ejemplo, un Ultra Turrax® T25 de IKA Werke GmbH & Co. KG. Un intervalo de funcionamiento típico durante la preparación de las micropartículas de acuerdo con la invención es un número de revoluciones de aproximadamente 10.000 rpm con un período de aplicación de 1 - 3 minutos. El homogeneizador de alta presión usado puede ser, por ejemplo, del tipo M110Y de Microfluidics. En el contexto de la presente invención, las micropartículas, como estándar, se

prepararon usando una presión (presión de flujo) de 500 bar (500.000 kPa) y un tamaño de poro de cámara de interacción de 200 y 100 μm.

Un procedimiento adicional, menos preferente para preparar partículas de acuerdo con la invención es **secado por pulverización**. Con este fin, se adopta el procedimiento del procedimiento de evaporación de emulsión, y después de la disolución, los componentes de partícula se convierten en una emulsión. Lo último se puede atomizar y secar usando una boquilla de dos fluidos.

Menos preferente, pero también posible, es una carga posterior de las partículas por el **procedimiento de hinchamiento dinámico**. Con este fin, las partículas de placebo (es decir partículas de acuerdo con la invención que todavía no comprenden ningún principio activo) se dispersan en un disolvente adecuado. El disolvente tiene que disolver el principio activo e hinchar las partículas. Debido a este proceso de hinchamiento y conducido por el establecimiento de un equilibrio de distribución a favor de la fase orgánica de polímero, es posible para el principio activo difundirse en las partículas. Mediante la retirada lenta del disolvente, el hinchamiento de las partículas retrocede y el principio activo permanece en las microcápsulas.

Se da preferencia al uso de **principios activos** que se pueden aplicar externamente. Ejemplos que se pueden mencionar son principios activos del grupo de los insecticidas, parasiticidas, acaricidas, fungicidas, los repelentes, compuestos dermatológicamente activos o principios activos que actúan modificando el comportamiento. Tales principios activos que modifican el comportamiento incluyen, por ejemplo, feromonas o sustancias olorosas similares asociadas al comportamiento reproductivo.

Existen otros sistemas adecuados solamente para compuestos cargados activos; sin embargo, las partículas de acuerdo con la invención son también adecuadas para principios activos no cargados. De este modo, partículas de acuerdo con la invención que comprenden un principio activo no cargado

representan una realización de la presente invención. "Los principios activos no cargados" son principios activos que no contienen ningún grupo cargado permanentemente positivamente o negativamente, es decir que son neutros, y están presentes en esta forma no cargada neutra en las partículas. Si los compuestos pueden estar presentes en formar cargadas dependiendo del pH, "los principios activos no cargados" preferentemente se consideran que son aquellos que, a pH 5 - 9, en particular pH 6 - 8, están presentes predominantemente en una forma no cargada neutra.

En principio, todos los principios activos son adecuados para la aplicación externa y el experto en la técnica puede pensar que se pueden usar de acuerdo con la invención. De acuerdo con lo anterior, los principios activos y los grupos de principio activo mencionados en el presente documento a continuación se mencionan sólo como ejemplos y no se deben considerar como limitantes.

Se da preferencia al uso de principios activos contra ectoparásitos sobre animales y seres humanos, en particular principios activos que tienen acción insecticida y / o acaricida.

Un grupo preferente de los principios activos que se pueden mencionar son las piretrinas, y también los **piretroides**, por ejemplo: fenvalerato α(p-Cl-fenil)isovalerato de [α-ciano-3-fenoxibencilo], flumetrina [3-[2-(4-clorofenil)-2-clorovinil]-2,2-dimetilciclopropanoato de (α-ciano-4- fluoro-3-fenoxi)bencilo] y sus enantiómeros y estereosiómeros, ciflutrina [2,2,-dimetil-3-(2,2-diclorovinil)ciclopropanocarboxilato de (α-ciano-4-fluoro-3-fenoxi)bencilo], permetrina [cis,trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2- dimetilciclopropanocarboxilato de 3-fenoxibencilo], cipermetrina [2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil)ciclopropanocarboxilato de α-ciano-3- fenoxibencilo], deltametrina [cis,trans-3-(2,2,-dibromovinil)-2,2- dimetilciclopropanocarboxilato de α-ciano-3-fenoxibencilo], fluvalinato [2-(2-cloro-α,α,α-trifluoro-p-toluido)-3- metilbutirato de 2-ciano-3-fenoxibencilo]. Se da preferencia al uso de piretroides que tengan

acción acaricida. Se prefieren particularmente α-cianopiretroides, en particular los ésteres de los alcoholes α-ciano-3- fenilbencílicos y de los alcoholes 4-fluoro-α-ciano-3- fenoxibencílicos. De entre éstos, ciflutrina, β-ciflutrina o en particular flumetrina se prefieren especialmente.

Un α-cianopiretroide adicional que se puede mencionar es cifenotrin. Los piretroides también incluyen etofenprox, incluso aunque tenga una estructura básica ligeramente diferente.

Un grupo adicional preferente de los principios activos son los **repelentes**. Repelentes son principios activos que pueden ser detectados por un organismo usualmente mediante el sentido del olfato, y que repelen este organismo sin matarlo directamente. Por ejemplo, los piretroides tienen una acción repelente y una insecticida o acaricida. Otros repelentes no tienen virtualmente ninguna acción relevante insecticida o acaricida. Se da preferencia al uso de repelentes que repelen insectos peligrosos o molestos tales como mosquitos, moscas, pulgas o acáridos tales como garrapatas o ácaros de animales y seres humanos. Como ejemplos preferentes del grupo de repelentes se pueden mencionar los siguientes en el presente documento: DEET dietilenetoluamida), icaridina, butilacetilaminopropionato de etilo (IR3535, MERCK). La duración de acción de formulaciones comerciales convencionales a aplicar por vía tópica está en la mayoría de los casos limitada a unas pocas horas.

Además, las **arilpirrolidinas** forman un grupo preferente adicional de los principios activos que se pueden encapsular en las micropartículas de acuerdo con la invención. En el presente documento, se puede hacer particular mención de **N-[[4-[3-(3,5-diclorofenil)-3-(trifluorometil)-1- pirrolidinil]-2-(trifluoro-metil)fenil]metil]propenamida (Nº de CAS.: 1221692-86-9)**.

Del grupo de los insecticidas, los usados en el campo de artrópodos ectoparasiticidas, tales como espinosina, N-fenilpirazoles, carbamatos, ésteres fosfóricos y fosfónico, inhibidores de crecimiento, hormonas juveniles y mezclas

de estos principios activos se pueden mencionar por usarse preferentemente. También es posible añadir sinergistas adicionales. Para el propósito de la presente solicitud, los sinergistas se han de entender por significar compuestos que por su parte no tienen la actividad deseada, pero que, como mezcla de parejas, incrementan la actividad de los principios activos.

Carbamatos que se pueden mencionar son carbamatos sustituidos con fenilo y naftilo.

Ésteres fosfóricos que preferentemente se pueden mencionar son los compuestos que tienen los nombres comunes de foxim, fenitrotión, diclorvos, triclorfón y malatión.

Todos los principios activos mencionados de acuerdo con la invención se pueden, si es apropiado, emplear o bien como mezcla de estereoisómeros, por ejemplo, en forma de mezcla de diastereómeros o racemato, o incluso como estereoisómero enriquecido o sustancialmente puro, por ejemplo, enantiómero.

De hecho, también es posible usar combinaciones de los principios activos en las partículas de acuerdo con la invención.

En las partículas de acuerdo con la invención, los principios activos están usualmente presentes en concentraciones del 0,1 - 50 % en peso, preferentemente del 1 - 20 % en peso, en particular preferentemente del 5 - 15 % en peso, en cada caso basado en el peso de las partículas.

La condición previa para la incorporación de los principios activos en micropartícula es la compatibilidad con la **matriz de polímero**. En el presente documento más adelante, matriz de polímero se ha de entender por significar mezcla del poliacrilato del polímero de matriz (preferentemente PMMA) y el poliacrilato catiónico (preferentemente Eudragit® RL/RS) y cualesquiera polímeros adicionales opcionalmente añadidos. Es favorable para una liberación de larga duración del principio activo de las micropartículas si el principio activo está presente en las partículas disueltas en forma molecularmente dispersas, o al menos en forma amorfa particulada, es decir no

cristalina. Particularmente preferente es una distribución molecularmente dispersada del principio activo en el polímero de matriz en el sentido de solución sólida. Esto se puede dar, en un caso, mediante una compatibilidad, en principio en el sentido de una miscibilidad termodinámica del principio activo y matriz de polímero. La ventaja de tal miscibilidad consiste en el hecho de que se evita una difusión rápida de los principios activos de la matriz a la superficie de las partículas (principio de separación de fases). Una distribución molecularmente dispersada se puede demostrar, por ejemplo, cuando no se puede encontrar ningún máximo de fusión de los principios activos en diagramas DSC/DTA. Un procedimiento alternativo es el análisis por difractometría de rayos X. En este procedimiento, miscibilidad se distingue por la ausencia de máximos de difracción. Sin embargo, para el propósito de la invención, no se debería excluir que al menos cierta proporción de los principios activos puede estar presente cristalina encerrada en la matriz de polímero, por lo cual las velocidades de liberación, por ejemplo, se pueden modificar adicionalmente.

Sin embargo, el uso de los principios activos para el propósito de la invención no se limita a principios activos que son miscibles con la matriz de polímero de una manera termodinámicamente estable. Para producir las micropartículas que comprenden principio activo de acuerdo con la invención, también se puede hacer uso de todos los procedimientos conocidos por el experto en la técnica que incrementa la **miscibilidad molecular de los principios activos con la matriz de polímero**. Como en el caso de soluciones líquidas, se pueden usar uno o más solubilizantes para este propósito. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la adición de polímeros adicionales, de plastificantes, codisolventes, agentes humectantes (tensioactivos) o incluso principios activos adicionales que evitan el desmezclado, separación de fases o cristalización del principio activo o incluso otros componentes en las micropartículas. Mediante la adición de estas sustancias, también es posible

moderar el comportamiento de liberación de los principios activos de las micropartículas. En general, la adición de los aditivos de bajo peso molecular mencionados reduce la temperatura de transición vítrea y de esta manera se incrementa la velocidad de difusión de los principios activos en la matriz, de manera que, si se desea, se puede lograr una liberación acelerada.

Los **polímeros añadidos** opcionales son, en general, todos los tipos de polímero miscible con el poliacrilato de polímero de matriz y el poliacrilato catiónico y los principios activos incorporados en las micropartículas. Se da preferencia al uso de resinas de polivinilo tales como copolímeros de polivinilpirrolidona, poli cloruro de vinilo, polivinilpirrolidona/poli acetato de vinilo (nombre comercial Luviskol), pero en particular poliestireno. Derivados de compuestos de carbohidrato poliméricos – al menos parcialmente hidrófobos –, por ejemplo, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, almidón hidrofobizado, también se pueden mencionar en el presente documento, del mismo modo polietilen glicoles (polioxietileno, macrogol, Nº de CAS. 25322- 68-3). Su proporción puede ser hasta el 50 % en peso, basado en la masa de las micropartículas; se da preferencia al uso del 10 - 40 % en peso.

Las micropartículas de acuerdo con la invención pueden comprender plastificantes. Adecuado para uso como **plastificantes** son todos los compuestos farmacéuticamente aceptables miscibles con el polímero de matriz y conocidos por el experto en la técnica que tienen un efecto deseado, reducen la temperatura de transición vítrea y / o incrementan la miscibilidad del principio activo con los polímeros de matriz. De esta manera, también es posible incrementar la velocidad de liberación de los principios activos de las microcápsulas. Ejemplos que se pueden mencionar son: ésteres ftálicos y tereftálicos, citrato de trietilo, triacetina, lecitinas, ésteres fosfóricos, ésteres adípicos, benzoato de bencilo, acetilcitrato de tributilo, palmitato de ascorbilo, etil oleato de etilo y ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihidroxílicos, tales como glicerol y propilen glicol (miglicoles). Se da preferencia al uso de benzoato

de bencilo, acetilcitrato de tributilo, citrato de trietilo. Usualmente se añade el plastificante en la cantidad requerida para la reducción pretendida de la temperatura de transición vítrea e incremento de la velocidad de liberación. La cantidad requerida puede variar dentro de amplios intervalos; sin embargo, se ha encontrado que es útil un límite superior del 40 % en peso, basado en la masa de las partículas. La cantidad empleada preferentemente varía entre el 10 y el 30 % en peso.

Las micropartículas de acuerdo con la invención también pueden comprender **codisolventes** farmacéuticamente aceptables que son miscibles con el material de polímero, que actúan como solubilizantes y también como plastificantes, pero que también pueden tener un efecto sobre el coeficiente de distribución del principio activo entre la fase de partícula y el medio de dispersión. Sin embargo, el equilibrio de distribución de los codisolventes que se pueden usar para este propósito tiene que estar predominantemente en el lado de la fase polímero/principio activo/disolvente para evitar la difusión de la fase acuosa externa durante el proceso de emulsión. Estos codisolventes usualmente se emplean en proporciones preferentemente del 5 al 20 % en peso, basado en la proporción de polímero. Alcoholes farmacéuticamente aceptables, de cadena relativamente larga, tales como n- butanol, alcohol bencílico, o ésteres tales como triacetina, oleato de etilo, benzoato de bencilo se pueden mencionar, por ejemplo, como codisolventes adecuados. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente como codisolvente. De hecho, también es posible emplear otros codisolventes que se puedan usar para este propósito. Se da preferencia particular a benzoato de bencilo.

Las micropartículas de acuerdo con la invención pueden además comprender **compuestos tensioactivos (tensioactivos)** farmacéuticamente aceptables miscibles con el material de polímero, dichos tensioactivos pueden del mismo modo actuar como solubilizantes y plastificantes, pero también

pueden tener un efecto sobre el coeficiente de distribución del principio activo entre la fase de partícula y el medio de dispersión. Sin embargo, en el presente documento, también, el equilibrio de distribución de los **compuestos tensioactivos** que se pueden usar para este propósito debe estar predominantemente en el lado de la fase polímero/principio activo/disolvente para evitar la difusión en fase acuosa exterior durante el proceso de emulsión. Es posible usar principalmente tensioactivos hidrófobos y agentes humectantes que tienen un valor HLB (valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo, determinado por el procedimiento de Griffin) de < 8. Estos tensioactivos y agentes humectantes usualmente se pueden usar en proporciones de preferentemente el 5 al 20 % en peso, basado en la proporción de polímero. Se da preferencia a compuestos tensioactivos no iónicos. Los ejemplos que se pueden mencionar son: polietilen glicol éteres de alquilo grasos, polietilen glicol éteres de alquilfenol, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, teniendo en cada caso un grado bajo de etoxilación, poliglicósidos de alquilo, N-metilglucamidas de ácidos grasos, polisorbatos hidrófobos, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, lecitinas y poloxámeros que tienen una mayor proporción de óxido de polipropileno. De hecho, también es posible emplear compuestos tensioactivos (tensioactivos) conocidos por el experto en la técnica que pueden tener el efecto deseado, reducir la temperatura de transición vítrea y / o incrementar la miscibilidad del principio activo con los polímeros de matriz.

Si los principios activos están preferentemente presentes en la matriz vehículo polimérica en forma molecularmente dispersa, se pueden liberar mediante difusión de la matriz en los alrededores de las micropartículas. Esta difusión es decisiva para la acción de larga duración en los animales. La duración de la liberación se puede lograr mediante la **moderación de la velocidad de difusión de los principios activos** en las micropartículas. En el presente documento, también, es posible emplear de acuerdo con la invención, todos los procedimientos conocidos por el experto en la técnica. En las

secciones anteriores, la adición de plastificantes, codisolventes, tensioactivos y otros aditivos que reducen la temperatura vítrea del polímero de matriz ya se han mencionado. Una opción particular de modificación que se puede mencionar adicionalmente es el uso de polímeros de diferente peso molecular. La adición de polímeros que tienen un bajo peso molecular del mismo modo reduce la temperatura de transición vítrea y de este modo puede modular la velocidad de difusión de los principios activos en la matriz de polímero y de este modo también la velocidad de liberación (véase también el ejemplo 4).

De hecho, las micropartículas de acuerdo con la invención pueden comprender todos los aditivos adicionales conocidos por el experto en la técnica que incrementan la estabilidad de los compuestos encapsulados u otros principios activos o mejorar la consistencia de las micropartículas, siempre que sean miscibles con el material de matriz. Ejemplos que se pueden mencionar son: antioxidantes, conservantes, rellenos.

Antioxidantes que son particularmente adecuados para la incorporación en las micropartículas son los representantes más hidrófobos. Ejemplos que se pueden mencionar son: fenoles (tocoferoles, tales como vitamina E, por ejemplo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ésteres de ácidos biliares tales como, por ejemplo, galato de octilo y de dodecilo, palmitato de ascorbilo, y también ésteres adicionales de ácidos orgánicos, compuestos mercapto, por ejemplo, ésteres de tioglicerol, tiolácticos. Los antioxidantes mencionados se pueden emplear en todos los intervalos de concentración suficientes para asegurar una acción antioxidante protectora; un intervalo de concentración habitual es del 0,01 – 0,1 % en peso.

Conservantes más hidrófobos serían, por ejemplo: alcohol bencílico, n-butanol, fenol, cresoles, clorobutanol, ésteres para- hidroxibenzoicos, en particular el éster de propilo. Los conservantes mencionados se pueden emplear en todos los intervalos de concentración suficientes para asegurar acción protectora contra microbios; sin embargo, un intervalo de concentración

habitual sería del 0,01 - 5 % en peso.

Las micropartículas de acuerdo con la invención usualmente se introducen en **una forma de administración (formulación)** adecuada. Se pueden aplicar en la forma de un polvo, pero preferentemente como una dispersión, más exactamente como una suspensión, al animal. De entre las dispersiones, se da preferencia a dispersiones acuosas. El procedimiento de preparación ya descrito proporciona dispersiones acuosas listas para usar como una base para la formulación. Todos los adyuvantes farmacéuticos y aditivos conocidos por el experto en la técnica que tengan un auto efecto sobre su vida útil, estabilidad y aplicabilidad se pueden ahora añadir a esta suspensión. De hecho, los adyuvantes y aditivos deberían ser compatibles con el medio de dispersión; es decir en el caso del medio de dispersión acuoso preferente, los adyuvantes y aditivos deben ser predominantemente hidrófilos y de este modo miscibles con agua. Los adyuvantes y aditivos que se pueden mencionar son, por ejemplo, **dispersantes, agentes humectantes (tensioactivos), diluyentes, conservantes, antioxidantes, reguladores de pH, antiespumantes**. También es posible emplear **espesantes** e ingredientes de texturización para adaptar las propiedades reológicas de las formulaciones de dispersión a los requerimientos. La adición de disolvente orgánico miscible a la fase externa puede ser un medio adicional para moderar los perfiles de liberación de los principios activos de las micropartículas en el sentido de que una cierta proporción, que se puede ajustar a un valor fijo, de los principios activos está ya presente en forma disuelta saturada en la fase externa de la dispersión, asegurando de este modo el efecto de eliminación requerido sobre los parásitos inmediatamente después de la aplicación de la formulación.

Medios de dispersión adecuados para las micropartículas son, en general, disolventes homogéneos y mezclas de disolvente con aditivos que no disuelven las micropartículas y no disuelven los principios activos de las micropartículas. Se da preferencia al uso de agua o mezclas de agua y

disolventes miscibles en agua, en los que la relación de mezcla de agua al disolvente miscible en agua se puede variar según se desee mientras que las micropartículas no se disuelvan o se hinchen en gran medida y el principio activo no se disuelva de las micropartículas. Para evitar la disolución del principio activo de las micropartículas, el medio de dispersión puede también comprender el principio activo disuelto, hasta el límite de saturación. Los medios de dispersión que contienen agua usualmente comprenden al menos el 50 % en peso, preferentemente entre el 70 y el 95 % en peso, de agua. La concentración de las micropartículas en este medio de dispersión puede variar dentro de amplios intervalos. Las concentraciones de partículas del 1 - 30 % en peso se ha encontrado que son adecuadas. Se da preferencia al 1 - 20 % en peso, en particular preferentemente al 5 - 15 % en peso.

Adecuados para uso como **dispersantes** son todos los aditivos conocidos por el experto en la técnica que se adsorben sobre las superficies sobre las micropartículas o facilitan una distribución homogénea de las micropartículas en la formulación de dispersión: polivinilpirrolidona, poli alcohol vinílico, éteres y ésteres de celulosa y también poloxámeros (copolímeros de tres bloques de polietilen glicol/polipropilen glicol/polietilen glicol) se pueden mencionar por ser preferentes. Los dispersantes mencionados preferentemente se emplean en intervalos de concentración del 0,05 - 3 % en peso.

Aditivos posibles del grupo de los **agentes humectantes y tensioactivos** son preferentemente representantes más hidrófilos, no iónicos y catiónicos que tienen un valor de HLB de más de 8, tales como, por ejemplo, polietilen glicol éteres de alquilo grasos, polietilen glicol éteres de alquil fenol, poliglicósidos de alquilo, glicéridos de ácidos grasos polietoxilados, ésteres de ácidos grasos polietoxilados, N-metilglucamidas de ácidos grasos, polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, poloxámeros, derivados de aceite de ricino polietoxilados. Ésteres de ácidos grasos de sorbitano polietoxilados y poloxámeros polietoxilados se han de mencionar por ser preferentes Los

tensioactivos aniónicos se deberían adsorber sobre la superficie de las micropartículas y reducir la carga superficial catiónica. Por esta razón, son menos adecuados. Las concentraciones de uso adecuadas de dispersantes y agentes humectantes y también de tensioactivos se determinan por la concentración de partículas y la superficie total de las micropartículas en la formulación y pueden variar dentro de amplios intervalos. La concentración de agentes humectantes y tensioactivos que forman micelas preferentemente se elige de manera que no se exceda la concentración de formación de micelas crítica (cmc).

Se prefiere para uso como **diluyentes** compuestos miscibles en agua tales como, por ejemplo, tensioactivos no iónicos y tensioactivos de silicona, pero en baja concentración, todavía miscibles con el dispersante, y también sistemas acuosos, tales como miristato de isopropilo, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres adípicos, triglicéridos. Frecuentemente, intervalos de concentración del 0,01 - 1 % en peso se han encontrado que son adecuados para los diluyentes. Sin embargo, estas concentraciones, también en las secciones a continuación, no se entienden como limitantes y pueden variar dependiendo de los adyuvantes y componentes de formulación adicionales.

Los conservantes también pueden estar presentes en las formulaciones líquidas. En virtud de su carga iónica, compuestos de amonio cuaternario son particularmente adecuados ya que, tras la adsorción sobre la superficie de la partícula, no reducen su carga positiva. Por ejemplo, se pueden mencionar en el presente documento cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio. Los ejemplos de conservantes adicionales que se pueden usar son aquellos mencionados más adelante: alcoholes alifáticos, tales como alcohol bencílico, etanol, butanol, fenol, cresoles, clorobutanol, ésteres para-hidroxibenzoicos, en particular los ésteres de metilo y propilo, sales o los ácidos libres de los ácidos carboxílicos, tales como ácido sórbico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido propiónico. Los conservantes se han de añadir en las cantidades

farmacéuticamente usuales y microbiológicamente eficaces. Los intervalos de concentraciones que se usan son, por ejemplo, del 0,01 - 5 % en peso. Se pueden añadir o bien individualmente o en combinación con sinergistas. Los sinergistas que se pueden emplear son, por ejemplo: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, o la sal sódica de ácido edítico.

La adición de **antioxidantes** puede ser útil si el principio activo u otros adyuvantes disueltos en la fase acuosa continua son sensibles a oxidación. Antioxidantes que se pueden emplear son, por ejemplo: sulfitos (sulfito sódico, metabisulfito de sodio), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico), fenoles, tocoferoles tales como vitamina E, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ésteres de ácidos biliares, por ejemplo, galato de octilo y de dodecilo, ácidos orgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres. Los antioxidantes usualmente se añaden en cantidades del 0,01 - 1 % en peso.

Espesantes e ingredientes de texturización son espesantes inorgánicos tales como bentonitas, ácido silícico coloidal, estearatos de aluminio, y espesantes orgánicos tales como derivados de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa 4000, poli alcoholes vinílicos y sus copolímeros, ácidos poliacrílicos (carbopoles), poliacrilatos tales como polietilo y metacrilatos, mezclas de celulosa micronizada y carboximetilcelulosa de sodio, hidrocarburos poliméricos tales como, por ejemplo, goma xantano, alginatos, goma Arábiga, polipéptidos tales como gelatina, polivinilpirrolidonas, poli alcoholes vinílicos, derivados de almidón, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico. Mezclas de estas clases de sustancias pueden ser particularmente ventajosas. En la mayoría de los casos, cantidades del 0,01 - 5 % en peso son suficientes con el fin de lograr el efecto espesante requerido.

Los reguladores de pH son ácidos o bases farmacéuticamente usuales. Las bases incluyen hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos (por

ejemplo, NaOH, KOH), sales básicas tales como, por ejemplo, cloruro de amonio, aminoácidos básicos tales como, por ejemplo, arginina, colina, meglumina, etanolaminas, o incluso tampones tales como, por ejemplo, tris(hidroximetil)aminometano, tampones de ácido cítrico o tampones fosfato. Los ácidos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido adípico, ácido metanosulfónico, ácido octanoico, ácido linolénico, gluconolactona, y también aminoácidos ácidos tales como, por ejemplo, ácido aspártico.

Los antiespumantes son preferentemente a base de silicona, por ejemplo, dimeticona o simeticona. En el presente documento, frecuentemente, incluso muy pequeñas cantidades del 0,001 - 0,01 % en peso son eficaces.

El uso de **disolventes miscibles en agua** en la fase acuosa de la formulación de dispersión puede ser útil, por ejemplo, con el fin de ajustar la concentración de saturación del principio activo en la fase continua hasta un valor requerido. Sin embargo, los aditivos se tienen que elegir cuidadosamente, y su concentración tiene que estar limitada, ya que los disolventes y codisolventes no deben comprometer la integridad de las micropartículas y disolver cantidades relativamente grandes de los principios activos de las micropartículas. Si se añaden disolventes miscibles en agua, las cantidades empleadas son preferentemente del 5 - 30 % en peso. Los disolventes adecuados son, por ejemplo: disolventes fisiológicamente aceptables tales como alcoholes, tales como, por ejemplo, alcanoles monohidroxílicos (por ejemplo, etanol o n-butanol), alcoholes polihidroxílicos, tales como glicoles (por ejemplo, etilen glicol, propilen glicol, tetraglicol/glicofurol), polietilen glicoles, polipropilen glicoles, glicerol; alcoholes aromáticamente sustituidos tales como alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de butilo, éteres tales como glicol alquil éteres de (por ejemplo, dipropilen glicol monometil éter, dietilen glicol monoetil éter); cetonas tales como acetona, metil etil cetona; glicerol formal, solquetal (2,2-dimetil-4-hidroximetil-

1,3- dioxolano), N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, isosorbito de dimetilo, lauroglicol, carbonato de propileno, dimetilformamida, y también las mezclas de los disolventes mencionados.

Para preparar las formulaciones líquidas de acuerdo con la invención, cantidades apropiadas de los componentes deseados se mezclan entre sí, por ejemplo, usando tanques de agitación convencionales u otro aparato adecuado. Si se requiere para los ingredientes, las operaciones se pueden llevar a cabo en atmósfera protectora o usando otros procedimientos de exclusión de oxígeno.

En virtud de su carga superficial positiva, las micropartículas de acuerdo con la invención, aplicadas en una formulación de dispersión adecuada, se adsorben rápidamente y preferentemente sobre las superficies cargadas negativamente de los pelos del animal y, debido a las propiedades particulares de los poliacrilatos catiónicos usados de acuerdo con la invención, permanecen adheridos al pelaje del animal durante días y semanas. Durante todo este período, el principio activo se puede liberar de las micropartículas, mostrando de este modo su acción de tratamiento o de protección durante un período de tiempo prolongado. Debido a la adherencia de las micropartículas sobre el pelo del animal, el contacto directo con la piel se evita sustancialmente y la acción irritante de la piel de muchos principios activos no se llega a realizar. Además, en virtud del pequeño tamaño de las micropartículas, las propiedades visuales y hápticas del pelaje no se ven negativamente afectadas. Una ventaja adicional de la invención es el hecho de que las micropartículas que comprenden diferentes principios activos se pueden mezclar en una formulación de dispersión, de manera que los principios activos que son de otra manera químicamente incompatibles se pueden aplicar conjuntamente en una formulación.

La aplicación de las partículas al pelaje se lleva a cabo a partir de una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de formulación de pulverización, manchado, vertido, pulverización con bomba, pulverización de aerosol o

limpieza. Una formulación de limpieza es una forma de administración en la que la formulación - que de manera ventajosa usa un aplicador adecuado - se extiende sobre el pelaje del animal o se incorpora en el pelaje del animal. En el presente documento, se da preferencia a una formulación de vertido y limpieza o una administración de pulverización con bomba. La aplicación de limpieza se puede mencionar como particularmente preferente. Con este fin, usando el contenido del principio activo de las micropartículas, se determina la cantidad requerida de partículas. El volumen de aplicación requerido se calcula usando la concentración de sólidos en la suspensión de micropartículas. Para una aplicación más fácil, un tensioactivo (por ejemplo, Tween 20, 0,01 %) se añade a la dispersión acuosa. Esto permite una mejor humectabilidad del pelaje. La formulación o bien se pulveriza o se frota en el pelaje. Con este fin, se usan aplicadores adecuados.

Las formulaciones de acuerdo con la invención son preferentemente adecuadas para uso externo sobre animales, preferentemente animales de sangre caliente, tales como, por ejemplo, aves o en particular mamíferos. Éstos pueden ser animales domésticos y animales útiles, y también animales de zoo, animales de laboratorio, animales de ensayo y mascotas.

Los animales útiles y de cría incluyen mamíferos tales como, por ejemplo, cabras, camellos, búfalo de agua, asnos, conejos, gamo, reno, animales de peletería tales como, por ejemplo, visón, chinchilla, mapache, y también, en particular, ganado, caballos, ovejas, cerdos.

Los animales de laboratorio y animales de ensayo incluyen ratones, ratas, cobayas, hámster dorados, perros y gatos.

Las mascotas incluyen perros, gatos y caballos.

Particular énfasis se da a la aplicación sobre gato, perro o caballo.

De acuerdo con la invención, aplicación a animales incluye la aplicación a seres humanos.

La aplicación puede tener lugar de manera tanto profiláctica como

terapéutica.

Por último, el uso y espectro activo de las partículas de acuerdo con la invención y las composiciones que las comprenden depende del principio activo comprendido en ellas o los principios activos comprendidos en ellas; el espectro y campos de actividad respectivos de uso en principio son conocidos por el experto en la técnica. Las partículas de acuerdo con la invención y sus formulaciones preferentemente se usan para el control de parásitos, en particular ectoparásitos, sobre animales. Parásitos que se pueden mencionar son insectos tales como, por ejemplo, pulgas, piojos, mosquitos, moscas, etc., y acáridos tales como, por ejemplo, garrapatas y ácaros. Se da énfasis particular al uso contra pulgas y garrapatas.

Los ejemplos a continuación pretenden ilustrar la invención:

Ejemplos

Ejemplo 1

Las partículas se preparan usando el procedimiento de evaporación en emulsión. La composición de las partículas se puede observar a partir de la tabla a continuación.

Tabla 1 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad
Agua desmineralizada	160 ml
Diclorometano	40 ml
PMMA	3,70 g
Eudragit® RS 100	0,74 g
Flumetrina	0,88 g

Flumetrina, PMMA (Terez® PMMA 5003, Ter Hell Plastics GmbH, P_m = 94.000 g/mol) y Eudragit® RS 100 (P_m = ~ 30.000 g/mol; Industrias Evonik

AG) se disuelven en la fase orgánica (diclorometano). Usando el Ultra Turrax® (T25, IKA® Werke GmbH & Co. KG), la fase orgánica se dispersa en la fase acuosa mediante la adición lenta (9.500 rpm, 2 min.). Esto proporciona una emulsión estable que luego se homogeniza más intensamente usando un homogeneizador de alta presión (Microfluidizer M110Y, Microfluidics, a una presión de flujo de 500 bares (500.000 kPa)). Se retira la fase orgánica mediante calentamiento suave (max. 60 °C) con agitación usando un agitador magnético. Los componentes disueltos solidifican, proporcionando una suspensión de partículas. Esto después se filtra usando una celda de agitación (Celda de agitación resistente al disolvente de Millipore, para membranas de 47 mm, Nº de Cat. XFUF04701; Millipore GmbH) y filtros adecuados (Pall Ultipor N66 / 0,2 µm, Nº de Cat. NRG047100; Pall Corporation) y se purifica en etapas posteriores de lavado usando agua. Después las partículas se caracterizan:

a) Análisis de tamaño de partícula por difracción de láser (Mastersizer® 2000, Malvern Instruments Ltd.) y microscopía electrónica de barrido (Sirion 100T, FEI Company). Para los resultados, véanse la tabla 2, Fig. 1 y Fig. 2.

Tabla 2 Tamaños de partícula y contenido de principio activo determinado analíticamente

Muestra	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]	Contenido en principio activo [%]
12-PMMA	0,18	0,61	0,89	1,03	15,0

b) Contenido en principio activo

El contenido en principio activo se determina por análisis de HPLC. Esto da un contenido en principio activo del 15,0 % para las partículas.

c) Liberación

La formulación se aplica al pelaje del perro, donde las partículas se adhieren y se libera el principio activo. Estas condiciones especiales de liberación son difíciles de reproducir in vitro. De acuerdo con lo anterior, se eligió un modelo de liberación que produce resultados fiables reproducibles, pero que solamente permite una comparación de diferentes formulaciones ya que no puede reflejar los parámetros de liberación del complejo in vitro. Se encontró que una mezcla de metanol/agua de una relación 70/30 era adecuada. Este medio de liberación no disuelve las partículas, y no se hinchan.

Para el experimento de liberación, las partículas se dispersan en 5 ml de medio de liberación y, a temperatura ambiente, con agitación continua durante un período de 7 días (etapa 7, disposición de la muestra horizontal; Agitador Multi Wrist®, Lab-Line Instruments).

La liberación comienza con un efecto de explosión de ~ 10 %. Posteriormente, el principio activo se libera de una manera constante. La representación logarítmica da una línea recta que tiene un coeficiente de determinación de $R^2 = 0{,}9557$. la curva de liberación muestra que aproximadamente el 45 % del principio activo presente se libera después de 7 días (168 h) (Fig. 3).

d) Temperatura de transición vítrea

Usando análisis de DSC, es posible demostrar como de homogénea es la estructura de las partículas. En el caso de una no homogeneidad, sería visible una pluralidad de reacciones térmicas. Si los componentes de las partículas son de suficiente compatibilidad, solamente se debería observar una reacción endotérmica. En este caso, existe una transición vítrea. Además, el emulsionante Eudragit® RS 100 (primera curva, $Tg_{comienzo} = 41$ °C) y el principio activo (no mostrado, ya que Tg no se puede medir) se han encontrado que son plastificantes, ya que reducen

la transición vítrea de las partículas cargadas con el principio activo (cuarta curva, $Tg_{comienzo}$ = 65 °C) comparada con las partículas placebo (tercera curva, $Tg_{comienzo}$ = 92 °C) y con el polímero puro (segunda curva, $Tg_{comienzo}$ = 105 °C) (Fig. 4).

La medición se llevó a cabo usando un crisol de aluminio de 40 µl abierto (DSC 822^e, STAR^e SW 9.20, Mettler Toledo GmbH). Con este fin, la muestra se calienta en etapas de temperatura de 10 K/min desde 20 °C a 200 °C. De la misma manera, la muestra se enfría entre 200 °C y 20 °C y después se vuelve a calentar.

Ejemplo 2

Una opción adicional para la optimización o modificación consiste en la selección del polímero de matriz empleado. Se puede añadir un polímero adicional al PMMA usado. De este modo, se emplea el procedimiento de preparación del Ejemplo 1, pero poliestireno (P_m = ~ 265.800 g/mol; PS 158, BASF) se añade al polímero de la matriz. De esta manera, es posible preparar mezclas de 90/10, 80/20 o incluso 60/40 de PMMA y poliestireno (véase la tabla 3). Para demostrar la miscibilidad de los dos polímeros, se preparan partículas placebo. Una de estas formulaciones se repite con la adición del principio activo flumetrina. El principio activo se puede incorporar sin ningún problema.

Tabla 3 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad a) 90/10	Cantidad b) 80/20	Cantidad c) 60/40	Cantidad d) 80/20 **con principio activo**
Agua desmineralizada	80 ml	80 ml	80 ml	80 ml
Diclorometano	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml
PMMA	1,68 g	1,49 g	1,12 g	1,49 g
Poliestireno (PS158; BASF)	0,19 g	0,37 g	0,75 g	0,37 g
Eudragit® RS 100	0,33 g	0,33 g	0,33 g	0,33 g

Flumetrina	-	-	-	0,38 g

Las partículas que se producen a partir de las formulaciones se examinan para su distribución de tamaño y temperatura de transición vítrea. Para comparación, las temperaturas de transición vítrea de los polímeros puros también se miden (Tabla 4).

Tabla 4 Tamaños de partícula y temperatura de transición vítrea

Muestra	Tg [°C]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA/PS 90/10	93,35	0,49	0,75	0,98	1,11
PMMA/PS 80/20	90,99	0,54	0,77	0,97	1,09
PMMA/PS 60/40	89,88	0,45	0,82	1,19	1,41
PMMA/PS 80/20 con flumetrina	71,06	0,37	0,72	1,07	1,28
PS	85,40				
PMMA	102,91				

La Fig. 5 muestra una foto de microscopio electrónico de barrido de las partículas placebo con la mezcla PMMA/PS 60/40.

Ejemplo 3

La preparación de las partículas se lleva a cabo como se describe en el Ejemplo 1, solamente se reemplaza el disolvente orgánico diclorometano por un disolvente diferente. En este ejemplo, para disolver los componentes de las partículas, se usa acetato de etilo. Se muestran los datos para la formulación con y sin principio activo (AC).

Tabla 5 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad a) sin AC	Cantidad b) con AC

Agua desmineralizada	80 ml	80 ml
Acetato de etilo	20 ml	20 ml
PMMA	1,85 g	1,85 g
Eudragit® RS 100	0,33 g	0,33 g
Flumetrina	-	0,38 g

Para el curso posterior del experimento, se adopta el mismo procedimiento; sin embargo, con el fin de evaporar el disolvente, la emulsión se tiene que calentar a 75 °C. La distribución del tamaño de partícula se muestra en la tabla 6.

Tabla 6 Distribución del tamaño de partícula

Formulación	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
a) sin AC	0,26	0,55	0,95	1,31
b) con AC	0,45	0,77	1,08	1,26

Se muestra una foto de microscopio electrónico de barrido en la Fig. 6.

Ejemplo 4

Las micropartículas se preparan usando el procedimiento de preparación del Ejemplo 1. La composición se muestra en la tabla 7. Los polímeros de matriz usados son metacrilatos de polimetilo de diversos pesos moleculares (P_m = 2.000 a 600.000 Da). También, el principio activo flumetrina se reemplaza por un derivado de arilpirrolidina N-[[4-[3-(3,5- diclorofenil)-3-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-2-(trifluorometil)fenil]metil] propenamida (Nº de CAS.: 1221692-86-9). Este principio activo, también, se puede incorporar en las micropartículas sin ningún problema.

Tabla 7 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad
Agua desmineralizada	160 ml
Diclorometano	40 ml
PMMA (P_m = 2000 - 600.000 Da)	3,70 g
Eudragit® RS 100	0,65 g
Derivado de arilpirrolidina	0,77 g

La Tabla 8 muestra la distribución del tamaño de partículas y las temperaturas de transición vítrea obtenidas.

Tabla 8 Distribución del tamaño de partícula y temperatura de transición vítrea

Formulación con polímero de matriz	Tg [°C]	Contenido en principio activo [%]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA P_m 2.000	58	14,9	0,19	0,84	1,41	1,97
PMMA P_m 12.000	79	14,6	0,31	0,73	1,28	1,71
PMMA P_m 80.000	86	15,5	0,18	0,67	0,97	1,12
PMMA P_m 600.000	92	13,0	1,09	2,23	3,38	4,08

Los análisis de DSC se muestran en la Fig. 7 (procedimiento como se describe en el Ejemplo 1). Con el incremento del peso molecular, se observa un incremento en la temperatura de transición vítrea.

Ejemplo 5

El uso de plastificantes también se puede usar para modificar las propiedades de las partículas. En el presente documento, la preparación se lleva a cabo como se describe en el Ejemplo 1. El plastificante se disuelve conjuntamente en la fase orgánica. La composición de formulaciones que tienen un contenido creciente de plastificantes se muestra en la tabla a continuación. En este caso, el plastificante es benzoato de bencilo, que también se usa como

un disolvente para las formulaciones de inyección parenteral en medicina veterinaria.

Tabla 9 Materiales de alimentación de formulaciones que tienen diferentes concentraciones de plastificante

Materiales de alimentación	Cantidad a) 10 %	Cantidad b) 20 %	Cantidad c) 30 %
Agua desmineralizada	80 ml	80 ml	80 ml
Diclorometano	20 ml	20 ml	20 ml
PMMA	1,85 g	1,85 g	1,85 g
Eudragit® RS 100	0,33 g	0,33 g	0,33 g
Benzoato de bencilo	0,24 g	0,54 g	0,93 g

El plastificante se puede mezclar en la formulación a diversas concentraciones. De esta manera, es posible variar la temperatura de transición vítrea. Las temperaturas de transición vítrea que se producen por la concentración del plastificante se muestran en la Tabla 10, como la distribución del tamaño de partícula.

Tabla 10 Distribución del tamaño de partícula y temperaturas de transición vítrea

Proporción de plastificante [%]	Tg [°C]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
10	69	1,01	1,51	1,94	2,18
20	46	1,00	1,50	1,92	2,17
30	26	0,96	1,44	1,85	2,08

Del mismo modo las siguientes sustancias son adecuadas como plastificante: acetilcitrato de tributilo, citrato de trietilo, Hexamoll® (BASF). Éstos, además, reducen la temperatura de transición vítrea con incremento de la concentración.

Ejemplo 6

Además de la encapsulación de insecticidas, también es posible encapsular repelentes tales como el principio activo icaridina. Sin embargo, la solubilidad del principio activo en agua se tiene que tener en cuenta. De este modo, se adopta el procedimiento del Ejemplo 1, pero incluso la fase acuosa se satura con principio activo. La composición se muestra en la tabla a continuación.

Tabla 11 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad
Agua desmineralizada	160 ml
Diclorometano	40 ml
PMMA	3,70 g
Gafquat® 755N	0,74 g
Icaridina	0,88 g
Icaridina (para saturar la fase acuosa)	2 g

Los componentes de las partículas se disuelven en la fase orgánica. La fase acuosa se satura con el principio activo. La fase orgánica se dispersa en la fase acuosa con el uso del Ultra Turrax® (9.500 rpm, 2 min). El disolvente se retira mediante calentamiento (45 °C) y se agita con un agitador magnético, y la suspensión de partículas se lava después con agua, se retira por filtración y se seca. La distribución del tamaño de partícula se muestra en la tabla 12.

Tabla 12 Distribución del tamaño de partícula

Muestra	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA/icaridina	0,85	1,31	1,72	1,95

Las partículas obtenidas se muestran en la Fig. 8

Ejemplo 7

Como un repelente adicional, es posible encapsular DEET (N,N-dietil- m-toluamida). La solubilidad del principio activo en agua se tiene que tener en cuenta para asegurar el éxito de la encapsulación. La preparación se lleva a cabo como se describe en el Ejemplo 6, y en el presente documento, también, la fase acuosa se satura con principio activo. La distribución del tamaño de partícula se muestra en la tabla 13.

Tabla 13 Distribución del tamaño de partícula

Muestra	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA/DEET	0,39	0,70	0,95	1,09

Ejemplo 8

La relación de fase orgánica a acuosa se variará y optimizará a favor de la fase orgánica. De este modo, con la misma cantidad de PMMA basándose en la fase no acuosa, es posible incrementar la cantidad de partículas obtenidas. La preparación de las partículas se lleva a cabo como se describe en el Ejemplo 1. Además de diversas formulaciones placebo, también se generan partículas de verum. La composición de las formulaciones individuales se muestra en la tabla 14.

Tabla 14 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Formulación						
	1	2	3	4	5	6	7
Agua desmineralizada	80 ml	70 ml	60 ml	70 ml	60 ml	80 ml	60 ml
Diclorometano	20 ml	20 ml	20 ml	30 ml	40 ml	20 ml	40 ml

PMMA	1,86 g	1,86 g	1,86 g	2,79 g	3,72 g	1,86 g	3,72 g
Eudragit® RS 100	0,37 g	0,37 g	0,37 g	0,56 g	0,74 g	0,37 g	0,74 g
flumetrina	-	-	-	-	-	0,39 g	0,79 g

Para las formulaciones que comprenden principio activo, se encontraron las siguientes distribuciones de tamaño para el tamaño de partícula (Tabla 15).

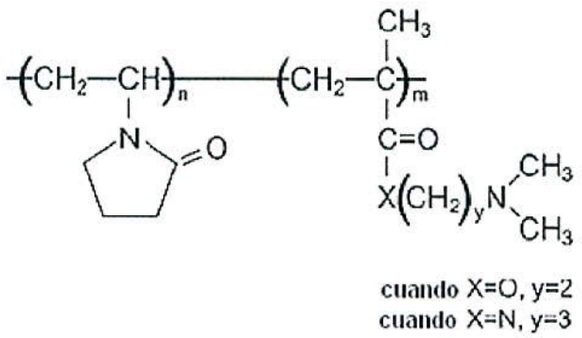
Tabla 15 Distribución del tamaño de partícula

Formulación	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
1	1,21	1,99	2,72	3,14
2	1,16	1,85	2,46	2,82
3	1,18	1,87	2,49	2,86
4	1,17	1,86	2,48	2,85
5	1,17	1,80	2,34	2,66
6	0,39	0,74	1,01	1,17
7	0,65	1,10	1,53	1,79

Ejemplo 9 (ejemplo comparativo)

Policuaternium-11

Las micropartículas se preparan de acuerdo con el procedimiento de preparación del Ejemplo 6. En lugar del copolímero Eudragit® RS 100, se usa el polímero catiónico soluble en agua policuaternium-11 (Gafquat® 755N, ISP, Nº de CAS.: 53633-54-8, copolímero cuaternizado de vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo, véase el documento WO97/45012).



Fórmula estructural general para los copolímeros del tipo "Gafquat® 755N"

La composición se muestra en la tabla 16.

Tabla 16 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad
Agua desmineralizada	160 ml
Diclorometano	40 ml
PMMA	3,70 g
Gafquat® 755N	0,74 g
Icaridina	0,88 g
Icaridina (para saturar la fase acuosa)	2 g

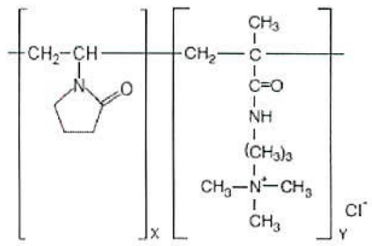
No es posible preparar una emulsión estable que tenga una distribución del tamaño de partícula homogénea. Después de la evaporación del disolvente, el polímero forma un agregado y difícilmente cualesquiera microcápsulas separadas se pueden identificar. Una foto de microscopio óptico tomada después que el microfluidificador se haya dejado actuar en la emulsión se muestra en Fig. 9, la suspensión resultante se muestra en la Fig. 10.

En contraposición al Eudragit® RS 100 insoluble en agua, el Gafquat® 755N soluble en agua no es adecuada para preparar una suspensión estable.

Ejemplo 10 (ejemplo comparativo):

Policuaternium-28

Las micropartículas se preparan de acuerdo con el procedimiento de preparación del Ejemplo 6. En lugar del copolímero Eudragit® RS 100, se usa el polímero catiónico soluble en agua policuaternium-28 (Gafquat® HS-100, ISP, Nº de CAS.: 131954-48-8, copolímero de vinilpirrolidona y cloruro de metacrilamidopropil trimetilamonio, véase el documento WO97/45012).



Fórmula estructural general para los copolímeros del tipo "Gafquat® HS-100"

La composición se muestra en la tabla 17.

Tabla 17 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad
Agua desmineralizada	160 ml
Diclorometano	40 ml
PMMA	3,70 g
Gafquat® HS-100	0,74 g
Icaridina	0,88 g
Icaridina (para saturar la fase acuosa)	2 g

No es posible preparar una emulsión estable que tenga una distribución del tamaño de partícula homogénea. Después de la evaporación del disolvente, el polímero forma un agregado y difícilmente cualesquiera microcápsulas separadas se pueden identificar. Una foto de microscopio óptico tomada después que el microfluidificador se haya dejado actuar en la emulsión se muestra en Fig. 11, la suspensión resultante se muestra en la Fig. 12.

En contraposición al Eudragit® RS 100 insoluble en agua, el Gafquat® 755N soluble en agua no es adecuada para preparar una suspensión estable.

Ejemplo 11 (ejemplo comparativo):

PMMA

Solamente se usa PMMA, no se emplea Eudragit.

Las micropartículas se preparan por el procedimiento de preparación del Ejemplo 6. Sin embargo, el experimento se lleva a cabo sin el uso del copolímero Eudragit® RS 100. La composición se muestra en la tabla 18.

Tabla 18 Materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad
Agua desmineralizada	160 ml
Diclorometano	40 ml
PMMA	3,70 g
Icaridina	0,88 g
Icaridina (para saturar la fase acuosa)	2 g

No es posible preparar una emulsión estable, existe una separación de fases. Una foto de microscopio óptico se muestra en la Fig. 13.

Ejemplo 12 (ejemplo comparativo):

Eudragit® RS 100

Solamente se usa Eudragit® RS 100 como fase de polímero, pero no polímero no cargado PMMA. Las micropartículas se preparan mediante el procedimiento del Ejemplo 6. En lugar del polímero PMMA, solamente se usa Eudragit® RS 100. La composición se muestra en la tabla 19.

Tabla 19 materiales de alimentación

Materiales de alimentación	Cantidad
Agua desmineralizada	160 ml
Diclorometano	40 ml
Eudragit® RS100	4,0
Icaridina	0,88 g
Icaridina (para saturar la fase acuosa)	2 g

En este caso, se forman micropartículas; sin embargo, la mayoría de éstas están presentes en dispersión en forma de aglomerados que no se pueden volver a dispersar, incluso después del tratamiento prolongado con ultrasonidos. La distribución del tamaño de partícula se midió usando Mastersizer 3000 de Malvern. (Evaluación: difracción de Fraunhofer, índice de refracción de las micropartículas 1,59; índice de refracción del disolvente 1.33, tratamiento de ultrasonidos al 100 %).

La distribución del tamaño de partícula se muestra en la tabla 20.

Tabla 20 Distribución de tamaño de partícula

Muestra	Tratamiento de ultrasonidos [min]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,90) [µm]	D(v,97) [µm]
Eudragit® RS 100/icaridina	0	8,26	216	449	546
	6	1,22	8,93	25,4	34,0
	16	1,26	7,37	20,9	27,6

La distribución del tamaño de partícula de la dispersión sin tratamiento de ultrasonidos se muestra en la Fig. 14, la Fig. 15 muestra la distribución del tamaño de partícula de la dispersión después de 16 min de tratamiento con ultrasonidos.

En la imagen de microscopía electrónica, después que se haya secado la

dispersión, no es posible ya identificar cualesquiera partículas individuales (Fig. 16).

De este modo, dispersiones de micropartículas que comprenden principio activo preparados exclusivamente con polímero formador de película catiónico Eudragit® RS 100 no se pueden usar para los propósitos de la invención para lograr el objeto en cuestión.

Ejemplo biológico

La formulación de laboratorio (Ejemplo 1) se ensaya en un experimento in vivo. Para este propósito, en cada caso tres perros de raza beagle están disponibles para el grupo de formulación y del control. Las micropartículas se ensayan en una formulación de pulverización que comprende 66 mg de un principio activo encapsulado en 30 ml de dispersión acuosa, que se pulveriza sobre el perro.

Las partículas fluorescentes que tienen la misma composición como partículas de verum, solamente con el principio activo que se reemplaza por un tinte fluorescente (Uvitex® OB) se añaden a la formulación experimental. Estas partículas fluorescentes son inactivas y sirven solamente para una visualización más rápida y más fácil de las partículas sobre el pelaje. De este modo, con la ayuda de un microscopio de fluorescencia se puede comprobar si existen todavía partículas sobre el pelaje.

El experimento in vitro llevado a cabo comprende nueve perros sabuesos, tanto hembras como machos. Los animales son de 21 - 30 meses de edad y de peso entre 8,8 y 15,5 kg. La identificación se realiza por números tatuados en la oreja. Los perros no presentan signos clínicos, están sanos y se usan para las condiciones bajo las que se mantienen durante el experimento. Si existen reacciones inesperadas a las formulaciones experimentales, o si un animal enferma por cualquier otra razón, se retira del estudio. Los perros se mantienen en jaulas individuales para evitar reacciones cruzadas. De acuerdo con un protocolo fijado, los perros en cada caso 25 hembras y 25 machos se

infectan con garrapatas del género *Rhipicephalus sanguiineus* (garrapata marón del perro). Para asegurar una mejor penetración de las garrapatas, los perros se anestesian para este propósito. El programa del estudio se muestra en la tabla a continuación.

5

Tabla 21 Programa del protocolo en el experimento animal

Semana	Día de estudio	Actividad
0	-2	- examen físico para aceptación - pesaje de perros
	-1	- infestación con garrapatas
	0	- recuento de garrapatas antes de tratamiento - agrupamiento de los perros en grupo de tratamiento y de control - tratamiento - examen clínico (antes, 2 y 4 h después de tratamiento)
	1	- examen clínico
	2	- examen clínico - recuento de garrapatas
1	5	- infestación con garrapatas
	7	- control de salud general detallado - recuento de garrapatas
2	12	- infestación con garrapatas
	14	- control de salud general detallado - recuento de garrapatas
3	21	- infestación con garrapatas
	23	- control de salud general detallado - recuento de garrapatas
6	40	- infestación con garrapatas
	42	- control de salud general detallado - recuento de garrapatas
7	48	- infestación con garrapatas
	50	- control de salud general detallado - recuento de garrapatas
9	61	- infestación con garrapatas
	63	- control de salud general detallado - recuento de garrapatas

24 h antes del tratamiento (día de estudio = DE -1), las garrapatas se colocan sobre los perros. Un momento antes del experimento (DE 0), las garrapatas que permanecen sobre los perros se cuentan y se anota el número. Los animales se agrupan en grupo de tratamiento y de control dependiendo del número de garrapatas presentes en los perros. Al comienzo del experimento, debe estar presente aproximadamente el mismo número de garrapatas en cada grupo de manera que las condiciones de partida sean lo más parecidas posible. Los perros en el grupo de tratamiento se pulverizan de manera uniforme sobre el cuerpo entero con la formulación experimental. El grupo de control no se trata. Por razones de seguridad, 2 y 4 h después de la aplicación de los perros se examinan para determinar su estado de salud. El recuento y retirada de cualesquiera garrapatas vivas todavía presentes en el perro se lleva a cabo 48 h después de aplicación de la formulación. La eficacia se comprueba en los DE 2, 7, 23, 50, 63. En los días de estudio DE 2, 7, 14 y 42, muestras de pelo (aproximadamente 100 mg/muestra) se retiran de los perros y se examinan analíticamente para determinar el principio activo flumetrina. Para ser capaz de realizar informes representativos concernientes a la persistencia de partículas de flumetrina sobre el perro, se retiran muestras de pelaje de diferentes regiones del cuerpo. Los pelos Individuales se examinan microscópicamente. Bajo un microscopio de fluorescencia las partículas placebo cargadas con el tinte fluorescente Uvitex® OB se hacen visibles. Durante el curso del experimento, el número de partículas sobre el pelo del perro que se adhiere al pelaje mediante caídas de interacción electrostática. Las partículas fluorescentes solamente tienen una función indicadora. En esta presentación, no es posible visualizar las partículas de verum.

Las fotos de microscopio permiten una presentación ilustrativa y rápida y comprobación simple de partículas sobre el pelo. Además, las muestras se tratan analíticamente. Con este fin, las muestras de pelaje se cubren con 5 ml de acetonitrilo. De esta manera, el principio activo flumetrina se extrae de las

partículas que permanecen sobre el pelaje durante toda una noche. Parte del acetonitrilo se filtra y se trata para análisis de HPLC. Los resultados se muestran en la Fig. 17.

Del número de garrapatas sobre el perro, se calculan la media geométrica y la eficacia como sigue.

$$\bar{x}_{geom} = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 ..... \cdot x_n} \qquad \textbf{(Eq. 1)}$$

$$Eficacia \quad \% = \frac{N_2 - N_1}{N_2} \cdot 100 \qquad \textbf{(Eq. 2)}$$

N1 Media geométrica del número de garrapatas en el grupo verum

N2 Media geométrica del número de garrapatas en el grupo control

El número de garrapatas contado en los días de estudio respectivos sobre perros individuales (perro ID = número de identificación del perro; los cuatro últimos números del tatuaje de la oreja) se muestra en la tabla 22.

Tabla 22 Resultados del experimento de animales

Grupo de estudio	Perro ID	Número de garrapatas					
		DE 0	DE 2	DE 7	DE 23	DE 50	DE 63
	4641	20	4	1	2	1	7
12-PMMA 15,0 % flumetrina	6520	14	4	3	5	0	6
	8919	19	6	0	2	1	17
	Media geométrica		4,6	1	2,8	0,6	9
	Eficacia		71,2	89,8	72,3	93,2	24,3
Grupo de control sin tratar	6231	10	10	2	4	9	6
	4596	18	25	37	14	12	27
	4586	20	16	10	17	6	10
	Media geométrica		15,9	9,8	10,1	8,7	11,9

DE 0 es el día en el que los perros se pulverizan con la formulación de partículas. En el DE 2, se cuentan las garrapatas que permanecen sobre el perro. Durante el curso adicional de experimento, existen infestaciones adicionales de los perros con garrapatas, y las garrapatas se cuentan después de 48 h. No existe pulverización adicional de los perros con la formulación experimental. Las variaciones relativamente altas en eficacia entre los días de estudio se pueden explicar por el número de animales experimentales usados y la alta varianza conocida de los experimentos biológicos. A pesar de esto, la tabla 22 muestra claramente que se puede observar buena actividad contra las garrapatas hasta el DE 50. Solamente entre el DE 50 y 63, existe una notable pérdida de actividad. De este modo, usando la formulación del Ejemplo 1 de acuerdo con la invención, es posible lograr una duración de acción de 7 semanas contra garrapatas.

Lista de figuras:

Fig. 1 Análisis de tamaño de partícula en agua, evaluación por difracción de Fraunhofer

Fig. 2 Foto de microscopio electrónico de barrido de las partículas 12-PMMA

Fig. 3 Liberación de flumetrina de partículas PMMA

Fig. 4 Análisis de DSC

Fig. 5 PMMA/PS 60/40

Fig. 6 Partículas placebo preparadas a partir de acetato de etilo

Fig. 7 Análisis de DSC

Fig. 8 Partículas de PMMA cargadas con icaridina

Fig. 9 Emulsión con policuaternium-11

Fig. 10 Suspensión con policuaternium-11

Fig. 11 Emulsión con policuaternium-28

Fig. 12 Suspensión con policuaternium-28

Fig. 13 Emulsión inestable con PMMA (gotitas coalescentes/separación de fase)

Fig. 14 Distribución del tamaño de partícula de la dispersión después de 0 min de tratamiento con ultrasonidos

Fig. 15 Distribución del tamaño de partícula de la dispersión después de 16 min de tratamiento con ultrasonidos

Fig. 16 Foto de SEM de las partículas Eudragit® RS 100 recubiertas con película

Fig. 17 cambios del contenido en flumetrina sobre el pelaje durante el curso del experimento

Reivindicaciones

1. Partículas que tienen un tamaño de partícula d(v,90) de como mucho 10 μm, que comprenden

a) un poliacrilato no cargado y

b) un poliacrilato catiónico que lleva grupos funcionales cargados positivamente,

donde las partículas

c) comprenden uno o más principios activos y

d) pueden opcionalmente además comprender polímeros, adyuvantes o aditivos.

2. Partículas de acuerdo con la Reivindicación 1 que tienen un tamaño de partícula d(v,90) de 0,1 - 3 μm.

3. Partículas de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2 en las que el poliacrilato catiónico b) es un copolímero de metacrilato de dialquilaminoalquilo cuaternizado.

4. Partículas de acuerdo con la Reivindicación 3 en las que el poliacrilato catiónico b) es un copolímero de acrilatos de (metilo, etilo), metacrilatos de (metilo, etilo), y dimetilaminoetil ésteres de ácido metacrílico cuaternizados con monoclorometano (conocidos con el nombre comercial de Eudragit RS o Eudragit RL).

5. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en las que el poliacrilato no cargado a) es poli(metacrilato de metilo).

6. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en las que la relación de mezcla del poliacrilato no cargado a) al poliacrilato catiónico b) es de 5:95 (p/p) a 95:5 (p/p), preferentemente de 70:30 (p/p) a 95:5 (p/p), en particular preferentemente de 80:20 (p/p) a 90:10 (p/p).

7. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenden, basado en la masa de las partículas, el 0,1 - 50 % en peso, preferentemente el 1 - 20 % en peso, en particular preferentemente el 5 - 15 % en peso, de principio activo.

8. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el poliacrilato no cargado tiene un peso molecular ponderado medio de 1.000 g/mol hasta 1.000.000 g/mol, preferentemente de 20.000 a 600.000 g/mol, en particular preferentemente de 50.000 - 150.000 g/mol.

9. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenden el 0,1 - 50 % en peso basado en la masa de las partículas, de uno o más polímeros adicionales, preferentemente poliestireno.

10. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenden uno o más plastificantes, tensioactivos, codisolventes, siendo su suma, basada en la masa de las micropartículas, del 0,1 - 40 % en peso, preferentemente del 5 - 30 % en peso, en particular preferentemente del 5 - 20 % en peso.

11. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenden, como principio activo, flumetrina.

12. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenden, como principio activo, un repelente, preferentemente icaridina o N,N-dietil-m-toluamida.

13. Procedimiento para preparar las partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las siguientes etapas:

(i) preparar una solución de componentes a) a d) en un disolvente o mezcla de disolventes (1) escasamente miscibles con agua, si no del todo,

(ii) dispersar la solución (i) en una fase acuosa comprendiendo opcionalmente aditivos y disolvente o mezcla de disolventes (1) hasta saturación, para obtener una emulsión fina y estable,

(iii) retirar el disolvente o la mezcla de disolventes (1) de las gotitas de emulsión por

- I) evaporación (procedimiento de evaporación del disolvente), para obtener una suspensión acuosa, o

- II) secar por pulverización, para obtener un polvo seco.

14. Composición que comprende partículas de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

15. Uso de las partículas de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 para preparar composiciones para controlar parásitos en animales.

Partículas que comprenden un principio activo a base de poliacrilato

Resumen

La invención se refiere a partículas novedosas que comprenden un principio activo a base de poliacrilato que se unen al pelo, y al uso de estas partículas para preparar medicamentos, en particular para medicina veterinaria.

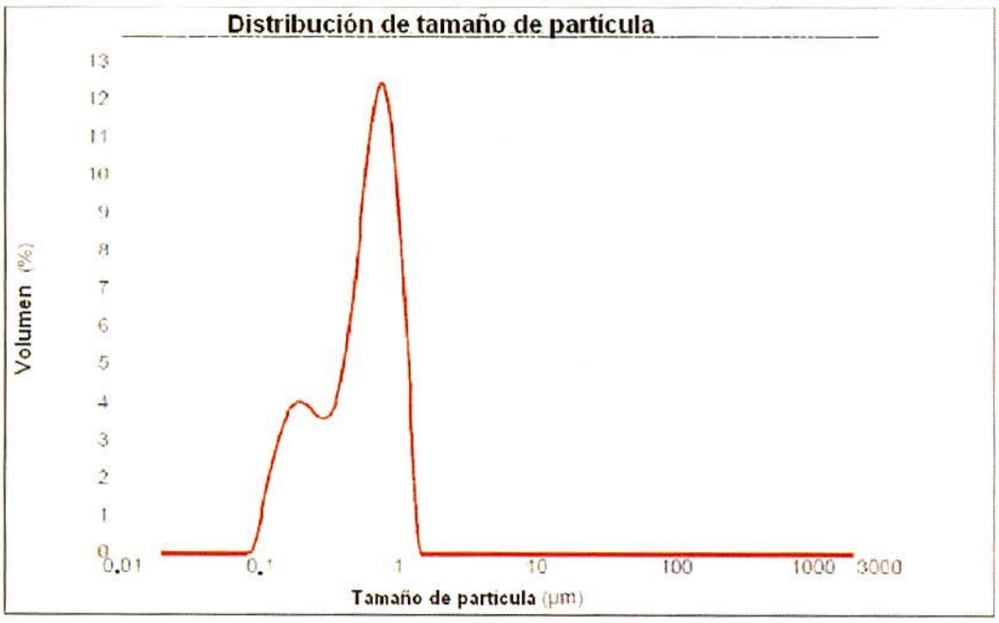

Distribución de tamaño de particula
Volumen (%)
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
Tamaño de particula (µm)

Fig. 1


2µm

Fig. 2

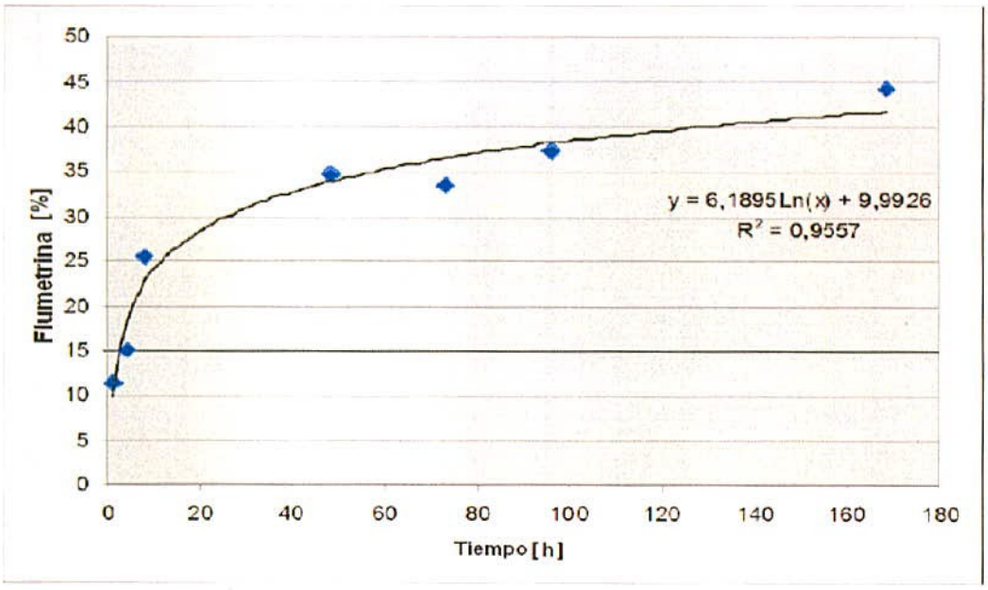


Fig. 3

^endo

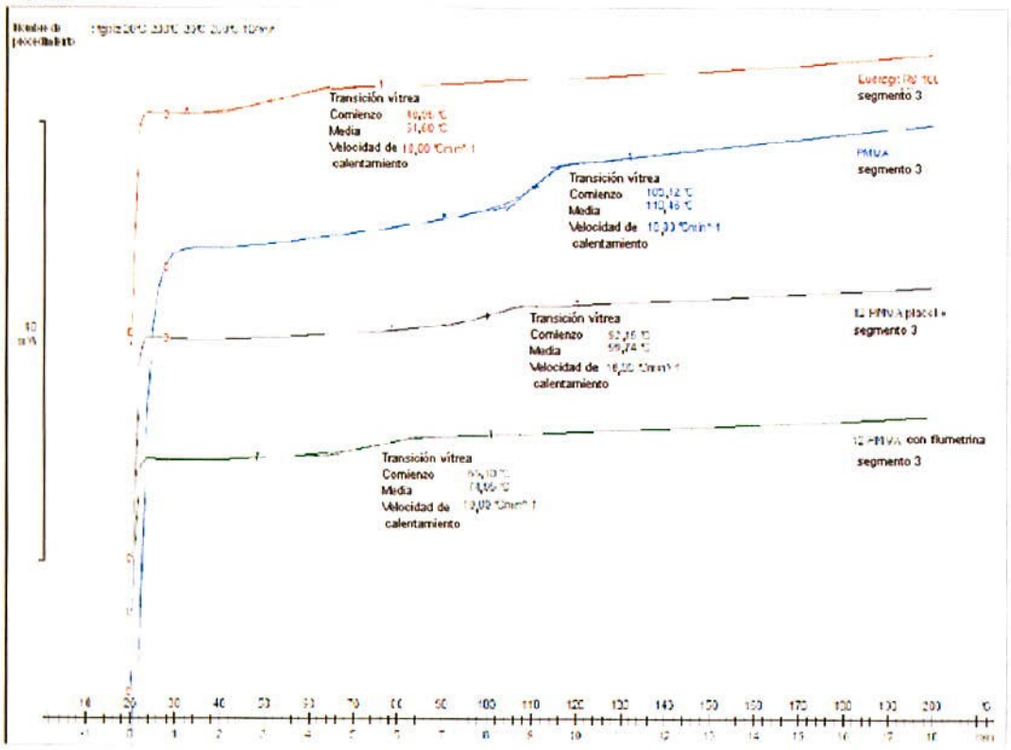


Fig. 4

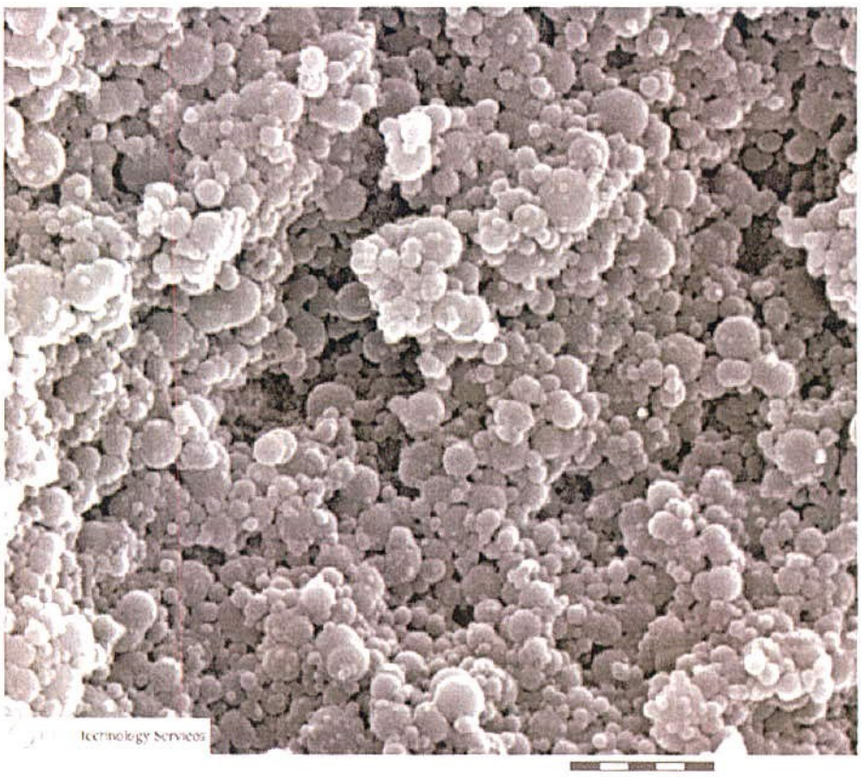


Fig. 5

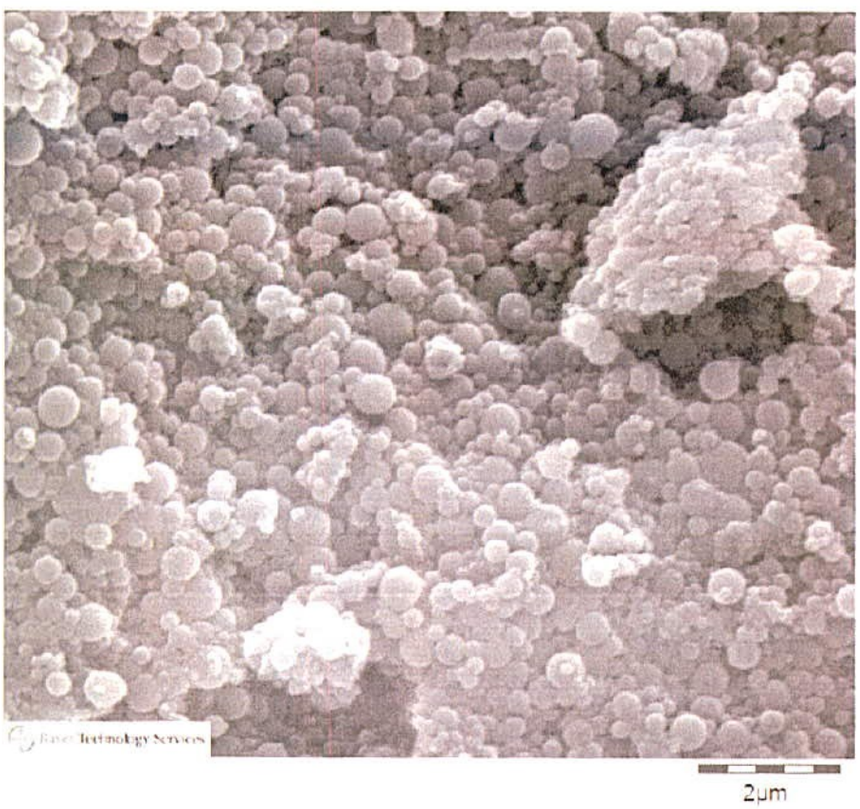


Fig. 6

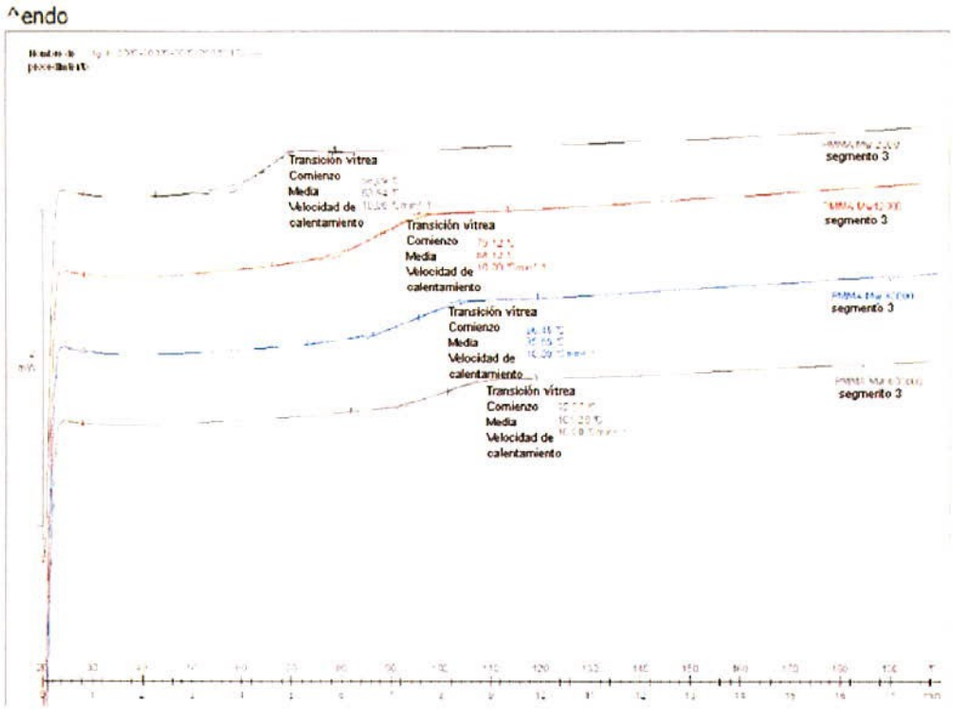

^endo
Transición vítrea
Comienzo
Media
Velocidad de calentamiento
segmento 3
Transición vítrea
Comienzo
Media
Velocidad de calentamiento
segmento 3
Transición vítrea
Comienzo
Media
Velocidad de calentamiento
segmento 3
Transición vítrea
Comienzo
Media
Velocidad de calentamiento
segmento 3

Fig. 7


5µm

Fig. 8

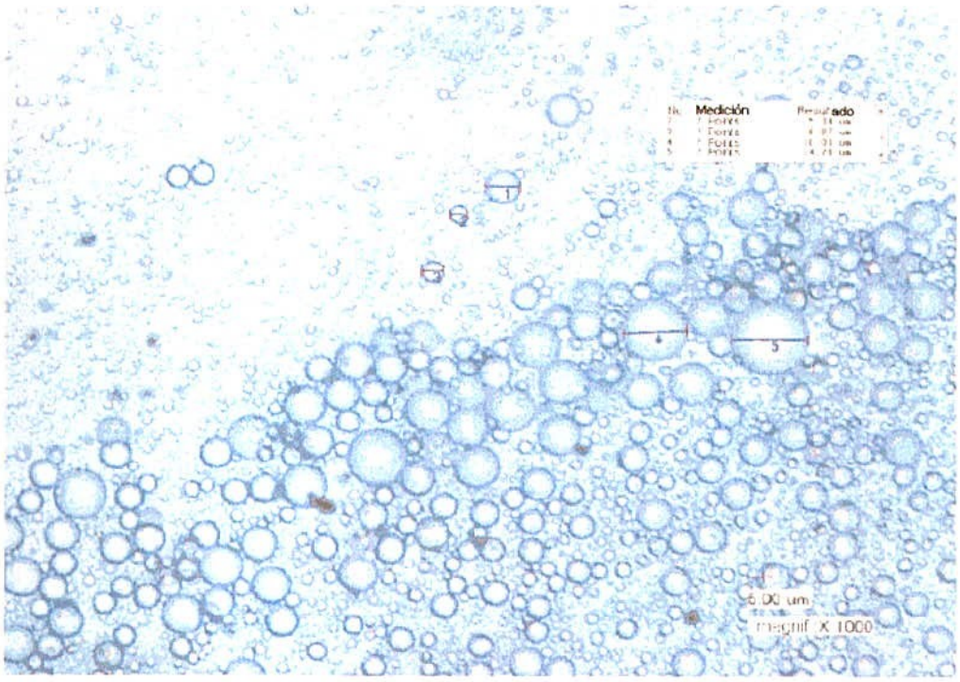


Fig. 9

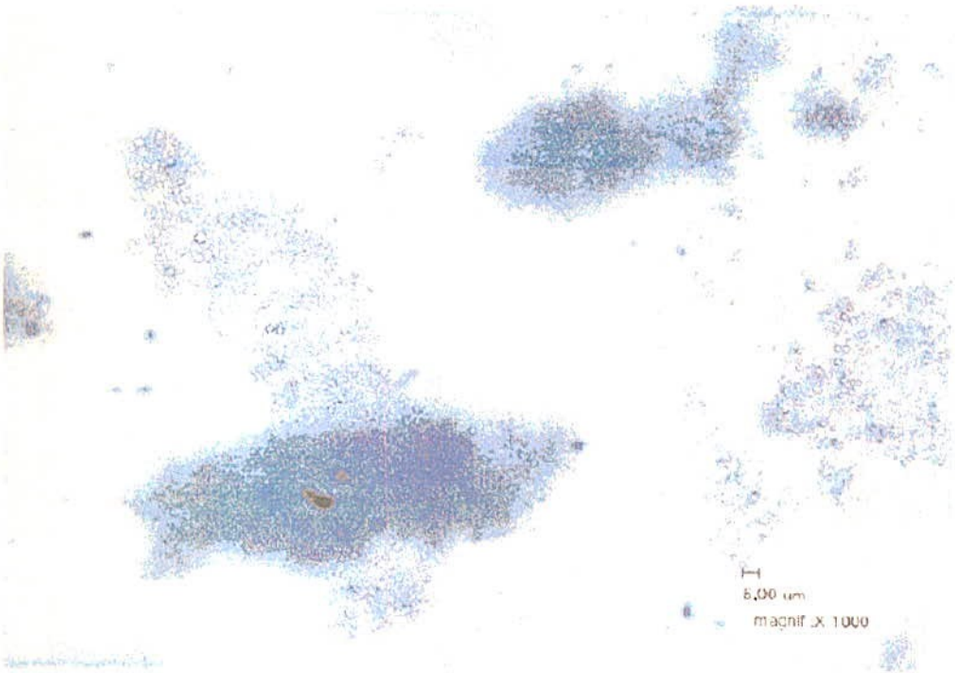


Fig. 10

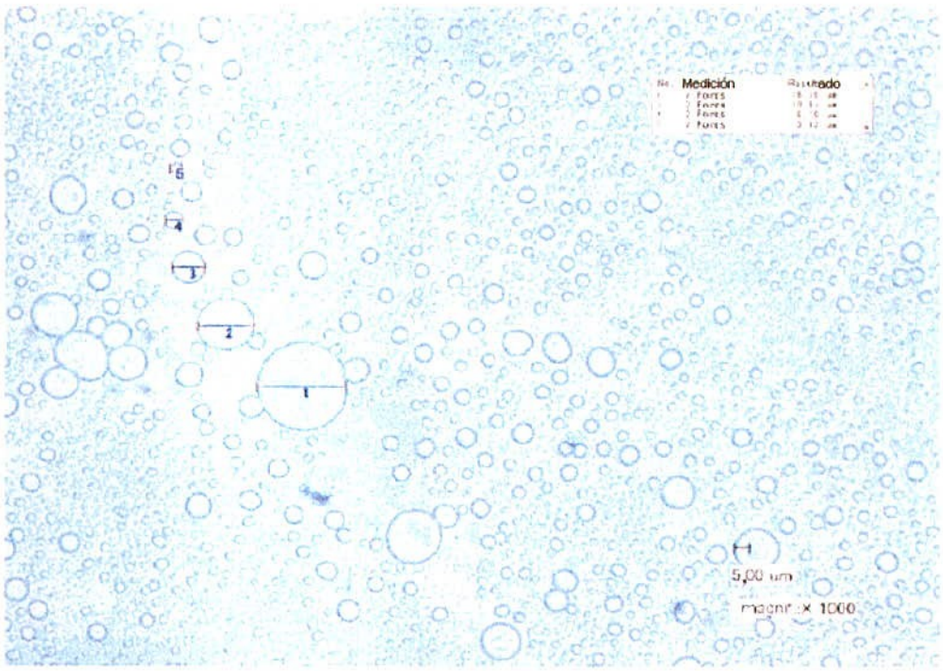


Fig. 11

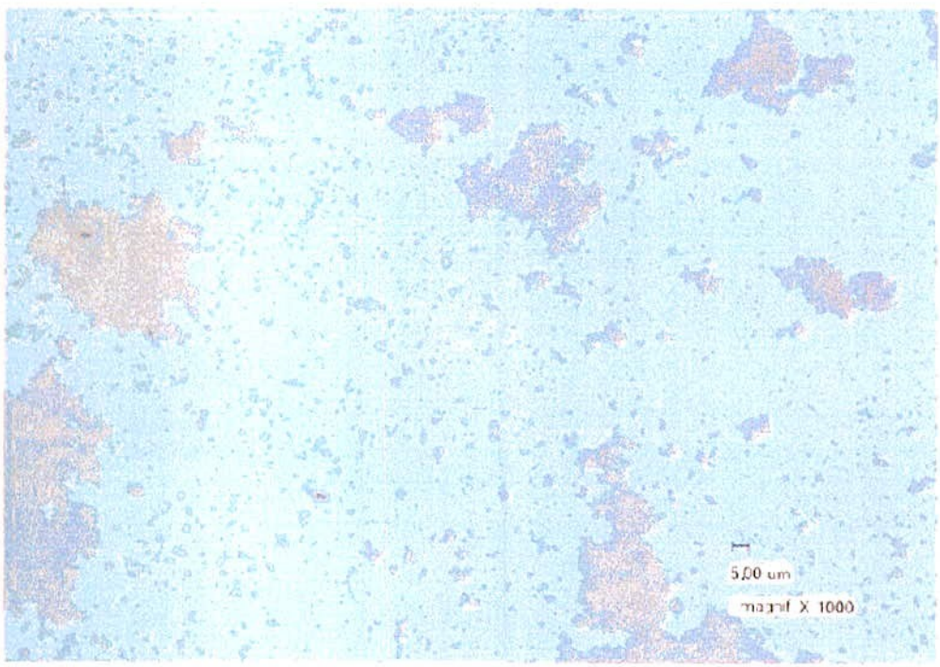


Fig. 12

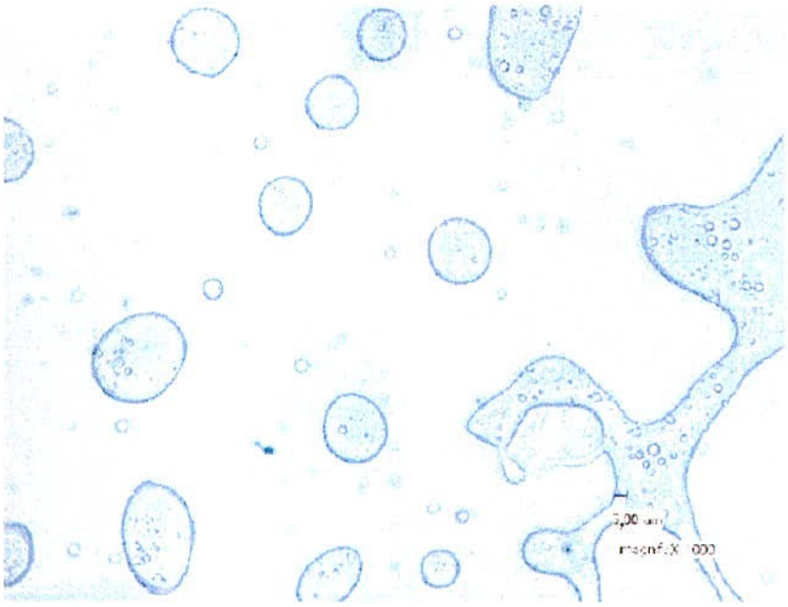


Fig. 13

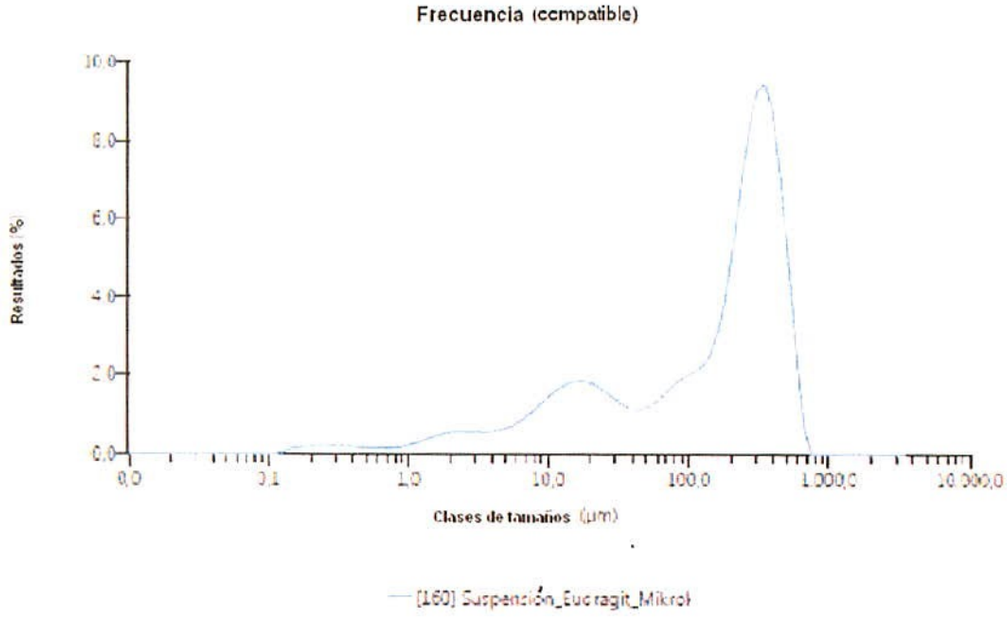

Frecuencia (ccmpatible)
Resultados %
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
0,0
0,1
1,0
10,0
100,0
1.000,0
10.000,0
Clases de tamaños (µm)
[160] Suspensión_Eudragit_Mikrok

Fig. 14

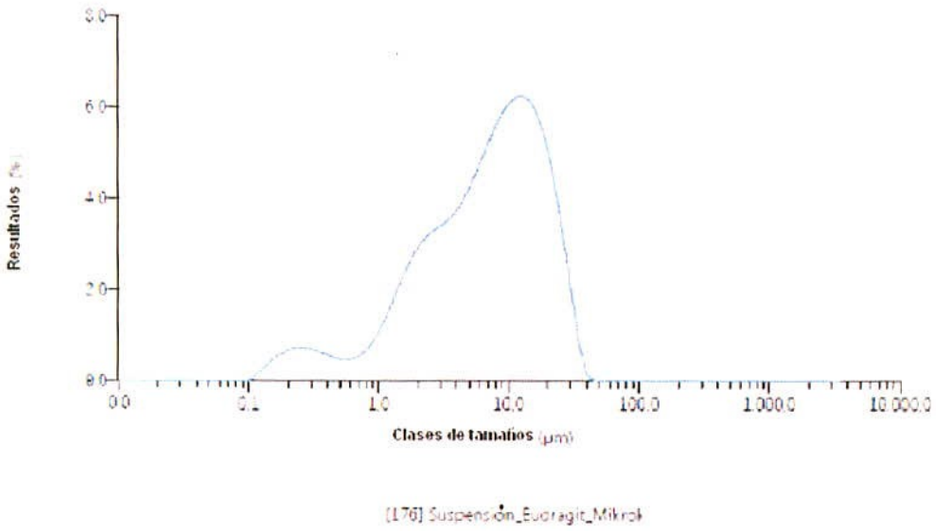

8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
Resultados (%)
0.0
0.1
1.0
10.0
100.0
1.000.0
10.000.0
Clases de tamaños (µm)
[176] Suspensión_Eudragit_Mikro

Fig. 15

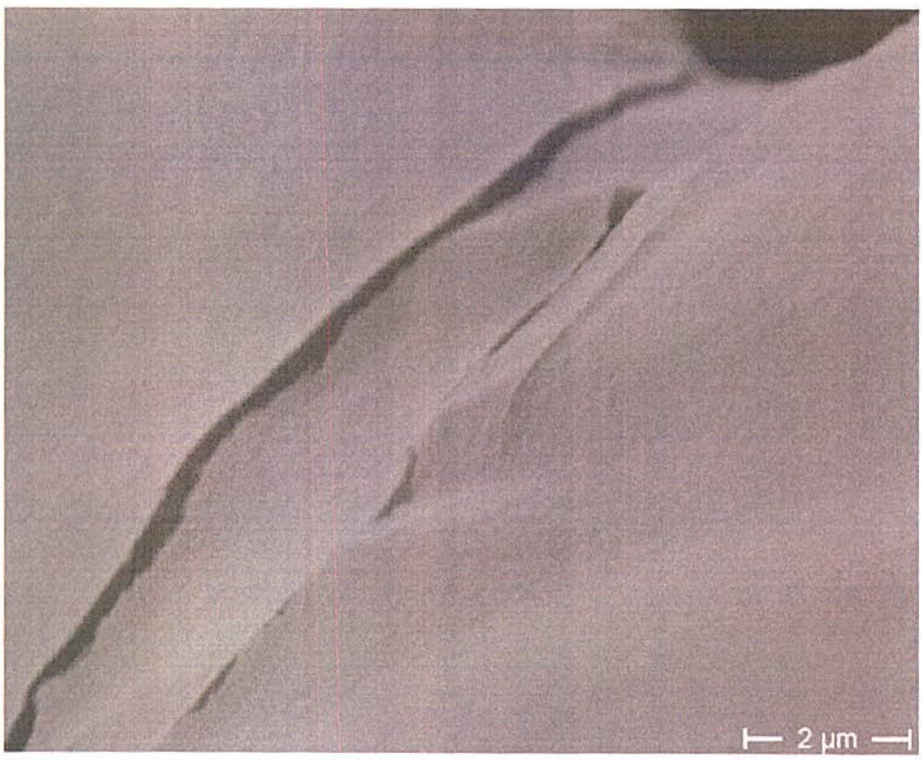

2 µm

Fig. 16

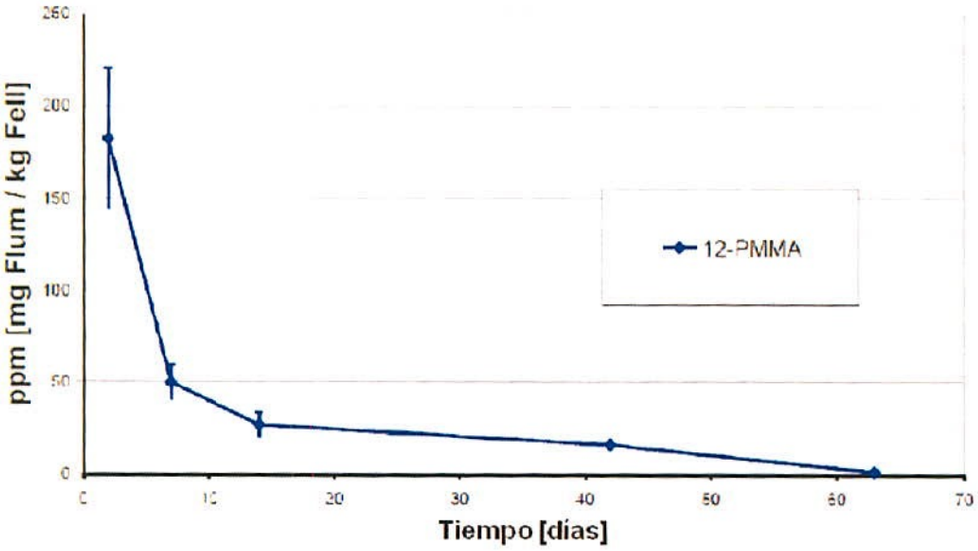

ppm [mg Flum / kg Fell]
250
200
150
100
50
0
0
10
20
30
40
50
60
70
Tiempo [días]
12-PMMA

Fig. 17

BC

WIPO
WORLD
INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:		**PCT/EP2012/064424**
International filing date:		**23 July 2012 (23.07.2012)**
Document type:		**Certified copy of priority document**
Document details:	Country/Office:	**EP**
	Number:	**11175537.7**
	Filing date:	**27 July 2011 (27.07.2011)**
Date of receipt at the International Bureau:		**16 August 2012 (16.08.2012)**

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-*bis*)

34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
www.wipo.int

81

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Bescheinigung	Certificate	Attestation
Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der als ursprünglich eingereicht geltenden Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.	The attached documents are exact copies of the text in which the European patent application described on the following page is deemed to have been filed.	Les documents joints à la présente attestation sont conformes au texte, considéré comme initialement déposé, de la demande de brevet européen qui est spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr.	**Patent application No.**	**Demande de brevet n°**
	11175537.7 / EP11175537	

The organization code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is EP11175537.

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le President de l'Office européen des brevets
p.o.

R.C. van Dijk

Anmeldung Nr:
Application no.: 11175537.7
Demande no :

Anmeldetag:
Date of filing: 27.07.11
Date de dépôt :

Anmelder / Applicant(s) / Demandeur(s):

Bayer Animal Health GmbH
BHC-CAO-LP-PL
51368 Leverkusen/DE

Bezeichnung der Erfindung / Title of the invention / Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Aktivstoffhaltige Partikel auf Polyacrylat-Basis

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(Priorities) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen / State/Date/File no. / Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation / International Patent Classification / Classification internationale de brevets:

A61K47/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten / Contracting States designated at date of filing / Etats contractants désignées lors du dépôt:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

BHC 10 8001

Aktivstoffhaltige Partikel auf Polyacrylat-Basis

Die Erfindung betrifft neue aktivstoffhaltige Partikel auf Polyacrylat-Basis, die an Haare binden, sowie die Verwendung dieser Partikel zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die Veterinärmedizin.

Unter dem Begriff Aktivstoff im Sinne dieser Erfindung sollen im Folgenden sowohl die klassischen pharmazeutischen und insektiziden Wirkstoffe als auch jede Form von tierhalterisch nutzbringenden Stoffen (engl. „beneficial agent") verstanden werden. Er wird synonym mit dem Begriff Wirkstoff verwendet.

Die äußere Applikation von Aktivstoffen ist eine in der Tiermedizin bevorzugte Darreichungsform, die insbesondere bei Formulierungen von Wirkstoffen zum Schutz gegen Ektoparasiten, aber auch von transdermal wirkenden Wirkstoffen sowie solchen Aktivstoffen, die das Verhalten der behandelten Tiere oder auch das von interagierenden Tieren beeinflussen, zum Einsatz kommt. Zu diesem Zweck werden häufig sogenannte Spot-on oder Wipe-On Formulierungen angewendet, wobei der Wirkstoff in flüssiger Form oder als Spray in oder auf das Fell oder die Haut der Tiere aufgebracht wird. Die Wirkungsdauer derartiger Formulierungen ist meist auf wenige Tage oder Wochen, bei repellierenden Aktivstoffen zum Teil auf wenige Stunden beschränkt. In vielen Fällen kann es auch zu Hautreizungen oder ausgedehnten lokalen Entzündungen durch die Wirkstoffe, oder durch Formulierungsbestandteile kommen. Es ist daher von Vorteil, Darreichungsformen zu finden,

- mit denen eine längere Wirkungsdauer erreicht werden kann
- die keine oder nur geringe Hautreizungen verursachen
- die einfach herzustellen sind
- und die die funktionellen oder haptischen Eigenschaften von Tierfell oder Tierhaut nicht beeinträchtigen.

Wie wir nun gefunden haben, besteht eine Möglichkeit dies zu erreichen in kationischen, wirkstoffhaltigen Mikrokapseln geringer Größe, die auf Haut oder Haar des behandelten Tieres appliziert werden und den Wirkstoff kontrolliert und verzögert freisetzen.

Die verzögerte Freisetzung von Aktivstoffen aus ungeladenen und geladenen Mikropartikeln, die auf Haaren oder der Haut appliziert werden, ist im Anwendungsbereich Kosmetik oder Hautpflegeprodukte wohlbekannt. In diesen Anwendungsbereichen können auch die Mikropartikel selbst die Eigenschaften der Haare beeinflussen. Eine länger anhaltende Anwendung im Bereich von Tagen oder Wochen wird bei diesen Anwendungsgebieten jedoch nicht beschrieben und ist auch nicht das Ziel dieser Anwendungen.

In pharmazeutischen Anwendungen ist die Verkapselung von Wirkstoffen in kationische Mikropartikel ebenfalls bekannt und beschrieben. Dabei kommen häufig quaternisierte Dimethylaminoethylmethacrylat Copolymere zum Einsatz (zum Beispiel vom Hersteller Evonik Industries angebotene Polymere mit dem Handelsnamen „Eudragit® RS, RL"). Diese Mikropartikel werden jedoch meist für orale Darreichungsformen in der Pharmazie eingesetzt und sind mit einer Größenordnung von > 30 µm bis zu 1000 µm für eine Anwendung am Tierhaar zu groß. Auch führen die bei der Herstellung beschriebenen Methoden nicht zu Mikropartikeln in einer für die erfindungsgemäße Anwendung geeigneten Größenordnung. Die Anwendung von quaternisierten Dimethylaminoethylmethacrylat ist sowohl in Haarpflegeprodukten als auch in transdermalen Therapiesystemen bekannt. Diese Polymere werden dort jedoch nicht in Kombination mit Mikropartikeln eingesetzt.

Eine Vermeidung der Hautreizung durch Wirkstoffe kann prinzipiell dadurch erreicht werden, dass die Wirkstoffe in einem Lösemittel gelöst in Sprayform auf das Fell des Tieres aufgebracht werden. Auch diese Anwendung ist dem Fachmann bekannt und in der Literatur beschrieben. Dadurch wird aber in der Regel keine länger anhaltende Wirkung erreicht.

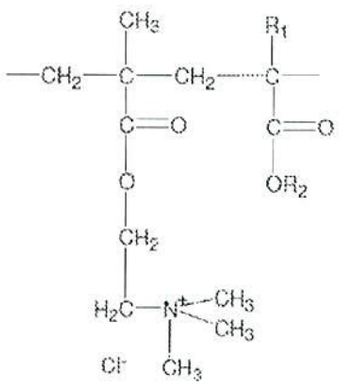
Im Folgenden ist der Stand der Technik anhand ausgewählter Beispiele detaillierter beschrieben. Durch keine der aufgeführten Methoden und Technologien kann jedoch der Vorteil der vorliegenden Erfindung

- Mikropartikel zur verzögerten Freisetzung von Wirkstoffen bei ausreichender Kleinheit für die Anhaftung an Haare,
- langanhaltende Haftung an Haare durch Belegung der Mikropartikeloberfläche mit kationischen Polymeren,
- keine negative Beeinflussung der funktionellen und haptischen Eigenschaften des Haares, und
- einfache Herstellung über ein Emulgierverfahren

erreicht werden.

Wasserunlösliche, kationische Polymere vom Typ quaternisierter Dimethylaminoethylmethacrylat Copolymere werden als Filmbildner in Tabletten- und Granulatüberzügen eingesetzt, um den Zerfall der Tabletten und die Wirkstofffreisetzung pH-unabhängig zu steuern und zu verzögern. (Evonik Industries: Eudragit® Application Guidelines, 10th Edition, Darmstadt, Germany: Evonik Industries AG, 2008).

Unter quaternisierten Dimethylaminoethylmethacrylat-Copolymeren im Sinne dieser Erfindung wird bevorzugt eine Gruppe von wasserunlöslichen Polymeren verstanden, die unter dem Handelsnamen Eudragit® RS oder Eudragit® RL der Fa Evonik (Stand 2011) bekannt sind. Dabei handelt es sich um Copolymere der Acrylsäure und Methacrylsäure mit einem niedrigen Anteil quaternisierter Ammoniumgruppen. (Chemische Namen: Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) im Copolymerisationsverhältnis von 1:2:0.1, CAS number: 33434 – 24 – 1, Handelsname Eudragit® RS, beschrieben in Ph. Eur als Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B; und Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) Copolymerisationsverhältnis 1:2:0.2, CAS number: 33434 – 24 – 1, Handelsname Eudragit® RL, beschrieben in Ph. Eur. als Ammonio Methacrylate Copolymer, Type A). Diese können als wässrige Dispersion (Eudragit® RS, RL 30D) oder als Granulat verwendet werden (Eudragit® RS, RL PO):



R_1 = H, CH_3
R_2 = CH_3, C_2H_5

Allgemeine Strukturformel für Copolymere vom Typ „Eudragit® RL, RS“

Das mittlere Molgewicht der Eudragite® Typ RS, RL wird vom Hersteller mit einem Gewichtsmittelwert von M_w = 30.000 g/mol (Eudragit® RS) und M_W = 31.000 g/mol (Eudragit® RL) angegeben, die Glasübergangstemperatur wird mit 65 °C (Eudragit® RS) und 70 °C (Eudragit® RL) angegeben. (Evonik Industries: Eudragit Application Guidelines, 10th Edition, Darmstadt, Germany: Evonik Industries AG, 2008).

Es ist bekannt, dass kationische Polymere an negativ geladenen Grenzflächen, wie Haare und Haut gut haften und darauf Filme bilden können. Dieses Prinzip machen sich Haarfestiger und

Haarpflegeprodukte zu Nutze. Auch dafür finden Eudragite® Verwendung. In EP 1092417 ist z.B. der Einsatz von kationischem Eudragit® als filmbildendes Polymerisat beschrieben, das in Shampoos feindispers eingearbeitet werden kann und dem Haar erhöhte Festigkeit und verbesserten Halt verleiht. Als Zusatz werden haarkosmetische Wirkstoffe, wie Vitamine, aber keine pharmazeutischen Wirkstoffe genannt.

Filmbildende Acrylat-Copolymere des Eudragit® Typs werden auch in dermalen und transdermalen Therapiesystemen eingesetzt. JP 03-077820 erläutert den Einsatz einer Flüssigformulierung dieser Polymere in einem geeigneten Lösemittel, bevorzugt Ethanol, das zusätzlich antibakteriell oder entzündungshemmende Agentien enthält. Ebenso ist von Insektenrepellentien als Wirkstoff die Rede. Die Formulierungen werden als Flüssigkeit oder Spray auf die Haut aufgebracht. In WO02/060417 werden die kationischen Methacrylat-Copolymere als Haft- oder Bindemittel für transdermale Therapiesysteme in Anspruch genommen. Die Formulierungen enthalten Weichmacher und pharmazeutische Aktivstoffe. Eine weitere Ausführungsform sind dentale Anwendungen auf der Mundschleimhaut oder für die Behandlung von Zahntaschen. In US 5438076 und EP 0404558 wird der Einsatz von Eudragit® L, RL oder RS in alkoholischer Lösung zusammen mit antibakteriellen Wirkstoffen und Weichmachern beschrieben. Eine länger anhaltende Freisetzung der Wirkstoffe aus den auf der Schleimhaut haftenden Filmen wird festgestellt. Die verringerte Wasserlöslichkeit der Polymermaterialien ist ferner von Vorteil, da die Ablösung durch Speichel verzögert, der biologische Abbau aber dennoch gewährleistet ist. JP 63-130541 beschreibt ein ähnliches Verfahren, in dem das Eudragit® zusammen mit antibakteriellem Wirkstoff und hydrophilen Polymeren (Celluloseether, PVP) in höherwertigen Alkoholen gelöst wird und der Wirkstoff, verglichen mit Zubereitungen ohne kationisches Polymer, länger aus den entstandenen Filmen freigesetzt wird. Der Terminus „langanhaltende Freisetzung/Applikation" bezieht sich in solchen Systemen immer auf eine Zeitspanne im Bereich von Stunden bis zu wenigen Tagen. Die für die erfindungsgemäße Anwendung nötigen Zeiträume können damit nicht erreicht werden.

Mikropartikel, die an Haare oder auf der Haut haften, sind prinzipiell in der Lage, darin enthaltene Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum freizusetzen. Dabei ist jedoch die Schwierigkeit zu überwinden, eine längere Anhaftung der Mikropartikel auf den Haaren erreichen zu müssen. Da Haare eine negative Oberflächenladung besitzen, ist es denkbar, die Anhaftung dadurch zu fördern, dass a) die Partikel kationisiert werden oder b) alternativ die Haare mit kationischen Überzügen ausgestattet werden, um so negativ geladene Mikropartikel an Haare zu binden.

Vorgehensweise b) ist in WO01/87243 dargestellt. Darin wird der Einsatz von PTFE Mikropartikeln in Haarpflegeprodukten beschrieben, deren Anhaftung an Haaren dadurch verbessert wurde, dass der Zubereitung kationische Polymere zugesetzt wurden. Erwähnung finden hier kationisierte Dialkylmethacrylamide. Diese PTFE Partikel verbessern Haareigenschaften. Ein ähnliches Verfahren

nutzt WO97/38667. Mikropartikel aus Polystyrol, PMMA und anderen Polymeren von 0,2-1 µm Durchmesser werden auf Haare aufgezogen. Die Kationisierung der Partikel erfolgt durch kationische Polymere oder kationische Tenside, die entweder als Matrixpolymer eingesetzt werden oder als Zusatz den Formulierungen beigemischt werden. Die Partikel dienen der Verbesserung des Haarglanzes. Eine lang andauernde Anhaftung über Wochen wird jedoch nicht erreicht und beschrieben. Diese Systeme dienen ebenfalls nicht zur Applikation von Wirkstoffen.

Alternativ können anionische Mikropartikel mit kationischen Polymeren überzogen werden. US 5753264 beschreibt die Erzeugung von Voremulsionen einer Ölphase, die den Aktivstoff enthält (auf Läuse repellierend wirkende Öle, Vitamine) mit anionischen Tensiden in wässriger Lösung und die anschließende Bildung einer Polymerhülle durch Koazervation mit Chitosan aus saurer, wässriger Lösung durch pH-Verschiebung . Nachvernetzung führt zu kationisch geladenen, sehr feinen Mikropartikeln < 10 µm. Diese Mikropartikel können auf Humanhaar aufgezogen werden. Eine repellierende Wirkung wird im in-vitro Versuch über eine Woche belegt. Es wird jedoch nicht belegt, dass die Wirkungsdauer der verkapselten Emulsionen länger ist, als die der Emulsionen, die unverkapselt aufgetragen werden. In US 0142828 wird dargelegt, dass Aktivstoffe, vorzugsweise Parfümstoffe, aber auch Insektenrepellentien, durch Bildung einer wässrigen Primäremulsion und nachfolgender Polykondensation in Mikropartikel aus Harnstoff/Melamin-Formaldehyd Harze eingebracht werden können. Alternativ werden Komplex-Koazervate aus Gelatine oder Polyacrylatpolymeren genannt. Diese Mikropartikel werden dann in einem zweiten Schritt mit dem kationischen Polymer überzogen. Kationisierte Stärke, Guar, Polysiloxane können hier zum Einsatz kommen, aber auch Polyester werden erwähnt. Diese kationisierten Kapseln von 2-15 µm Durchmesser können auf Haare aufgezogen werden und geben den Inhalt frei. Es wird nachgewiesen, dass, verglichen mit nicht kationsierten Kapseln, wesentlich mehr Aktivstoff auf die Haare aufgebracht und freigegeben werden kann. FR 2801811 beschreibt ein ähnliches Verfahren, bei dem negativ geladene Aktivstoffe enthaltende Mikrokapseln durch Aufziehen eines kationischen Polymers (Polyquaternium Typen) umgeladen und so auf negativ geladene Textilfasern oder auf Haare aufgezogen werden können. Die Verwendung von quaternisierten Dimethylaminoethylmethacrylat Copolymeren (Eudragite® RS, RL) wird in diesen Anmeldungen jedoch nicht erwähnt.

Diese genannten Verfahren benötigen jedoch mehrere Prozessschritte, um die kationischen Mikrokapseln zu erzeugen und sind damit für eine einfache technische Herstellung ungeeignet. Die verwendeten kationischen Polymere müssen zudem wasserlöslich sein. Eudragit® RS/RL sind wasserunlöslich und für die hierin beschriebenen Techniken ungeeignet.

Das Ziel anderer Verfahrensentwicklungen ist es, die Mikrokapseln selbst bei der Herstellung mit kationischer Oberflächenladung zu versehen. WO01/35933 schildert die Erzeugung von Mikrokapseln, indem das zu verkapselnde Material (z.B. Vitamine) zusammen mit dem Hüllpolymer

in organischem Lösemittel, das teilweise wasserlöslich sein muss, gelöst wird (meist Ethylacetat). Das bevorzugte Hüllpolymer ist PMMA. Diese Lösung wird in einer Wasserphase dispergiert, die einen Emulgator enthält und mit dem organischen Lösemittel gesättigt wurde. Der Emulsion wird im Lösemittel-Extraktionsverfahren (solvent extraction) das Lösemittel entzogen und Mikropartikel von 3-300 µm entstehen. Die Mikrokapseln tragen jedoch keine Ladung. Eine in der Anmeldung WO01/35933 beschriebene Verfahrensalternative ist deshalb die Verwendung von Eudragit® RS PO als Hüllpolymer, das in einem zweiten Schritt auf die Primärpartikel aufgezogen wird. Dadurch erhalten diese Mikropartikel eine kationische Oberflächenladung. Als Vorteil wird herausgestellt, dass das Verfahren keine chlorierten Kohlenwasserstoffe als Lösemittel benötigt. Die Mikrokapseln können erfindungsgemäß auf Haut oder Haar appliziert werden, sind jedoch mit der genannten Größe ungeeignet für Haaranwendungen. Zur Erzeugung der Voremulsion wird ferner ein externer Emulgator in der äußeren, wässrigen Phase benötigt. Die in der Ölphase gelösten Stoffe können keine selbstemulgierende Wirkung entfalten.

EP 1407753 und EP 1407754 beschreiben einen Prozess, in dem Copolymere von Polyacrylamid und Acrylsäure zusammen mit Melamin-Formaldehydharzen in wässriger Lösung dispergiert werden. Parfümöle werden in diese Lösung eingebracht. Eine Temperaturerhöhung leitet die Polykondensation um die Öltröpfchen herum ein. Durch Hinzufügen von kationischem Polymer während der Reaktionsphase wird dieses in die äußere Schicht der Mikropartikel eingebaut. Ausdrücklich erwähnt wird dabei die Notwendigkeit der chemischen Kompatibilität des Polykondensats mit dem Material der Kapselwand. Diese kationischen Mikropartikel können nun auf Textilien aufgezogen oder in Shampoos für Haar- und Hautanwendungen eingearbeitet werden. Allgemein werden Polyester als Beispiel für kationische Polymergruppen genannt. Eudragite® werden hingegen nicht beschrieben. WO02060399 gibt an, dass kationische Haarpflegemittel oder kationische Polymere, z.B. Polyethylenimin, zusammen mit Wirkstoffen und einem hydrophoben Matrixpolymer aufgeschmolzen werden. Diese Schmelze wird in einer tensidhaltigen, wässrigen Lösung emulgiert und abgekühlt. Die kationischen Mikropartikel besitzen eine Größe von 0,1-0,5 µm und werden in Shampoos eingearbeitet. Die Partikel haften auf Haaren, wobei die Inhaltsstoffe über mehrere Stunden freigesetzt werden. In EP 0369741 hingegen werden kationisierte, poröse Mikropartikel von vorzugsweise 10-40 µm Durchmesser beschrieben, in deren Poren haarpflegende Substanzen, Sonnenschutzmittel, Parfümöle oder Insektenrepellentien absorbiert werden können. Ein Beladungsgrad von 5-65 % wird angegeben. Die positive Ladung fördert die Adsorption auf keratinischen Materialien. Auf die Möglichkeit der Verwendung von Methacrylaten als Copolymer wird in der Beschreibung hingewiesen. Der Herstellungsprozess ist allerdings kompliziert. Mit Suspensionspolymerisation, mehreren Waschschritten zur Erzeugung der porösen Struktur, Kationisierung durch Protonierung der Partikeloberflächen und Beladung mit

Wirkstoff werden mindestens vier Schritte benötigt. Es wird zudem nicht nachgewiesen, dass die Partikel lange auf den Haaren haften bleiben.

WO98/28339 beschreibt alternativ die Suspensionspolymerisation als geeignete Methode, Polymerpartikel von 10-150 µm Durchmesser zu erzeugen, wobei die Polymerpartikel aus hydrophoben Methacrylsäureestern, optional copolymerisiert mit anderen Monomeren, wie Styrol bestehen. Bei der Copolymerisation verwendet werden ferner kationische Monomere, bevorzugt kationisierte (quaternisierte) Dimethylaminoethylmethacrylate (Bestandteil des Eudragits®) und vernetzende Monomere. Die Mikropartikel erhalten so ihre kationische Oberflächenladung. Die Suspensionspolymerisation findet in Gegenwart eines Polymerisationsstabilisators statt. Vorzugsweise werden Polyvinylalkohol oder Celluloseester verwendet. Diese hydroxylgruppenhaltigen Polymere können selbst auch kationische Monomereinheiten besitzen. Der Stabilisator wird bei der Partikelbildung in die Wand des Mikropartikels eingebaut. Dadurch erhalten die Mikropartikel funktionelle Oberflächen, bestehend aus quaternären Alkylammonium Einheiten und Hydroxyl-Gruppen. Der Anteil dieses Polymers an den Mikropartikeln kann 1 bis 25 % betragen. Erfindungsgemäß fördert diese Funktionalisierung die Anhaftung an Fasern, auch an keratinischem Material (Wollfasern). Diese Partikel werden vorzugsweise nachfolgend im Dynamic Swelling Verfahren mit Aktivstoffen beladen. Genannt werden Insektizide, Insektenrepellentien, Parfüme, Pheromone und andere Wirkstoffe. Alternativ kann der Wirkstoff aber auch während der Polymerisation in die entstehenden Mikropartikel eingelagert werden. Die entstehenden Dispersionen sind praktisch frei von Agglomeraten und setzen den Wirkstoff auf den Fasern über mehrere Tage frei. Anwendungen am Haar sind hingegen in dieser Anmeldung nicht beschrieben. Hierfür sind die Partikel auch zu groß. Auch dieses Verfahren erfordert zudem einen komplizierten Polymerisationsschritt und ggf. eine nachträgliche Beladung mit Wirkstoff. Eine Freisetzung über mehrere Wochen ist ebenfalls nicht dargelegt. Die notwendige radikalische Polymerisation kann die Stabilität vieler Wirkstoffe negativ beeinflussen.

Es ist demgegenüber offensichtlich, dass die erfindungsgemäße Ausführungsform eine einfachere Methode darstellt und unmittelbar zu den wirkstoffbeladenen, kationisch geladenen Mikropartikeln in geeigneter Dimension von 0,1-10 µm (bevorzugt 0,1-3 µm) führt. Eudragite® können zudem in unterschiedlichem Anteil in den Partikeln enthalten sein.

Im Prinzip ist auch das Solvent Evaporation Verfahren zur Erzeugung wirkstoffhaltiger Mikropartikel aus quaternisierten Dimethylaminoethylmethacrylat Copolymeren (Handelsname Eudragit® RS,RL) Stand der Technik und hinreichend beschrieben. Diese Verfahren wurden jedoch angewandt und optimiert, um oral zu verabreichende Mikrokapseln mit verlängerter Freisetzungsdauer des Wirkstoffs zu entwickeln. Dabei werden Wirkstoff und Eudragit®-Polymere in organischem Lösemittel gelöst und in eine wässrige Phase oder eine Ölphase dispergiert. Die

Wasserphase enthält Emulgatoren, vorzugsweise Polyvinylalkohol oder anionische bzw. nichtionische Tenside. Wird eine Ölphase verwendet, z.B. Paraffinöl, kommen oft Stearate zum Einsatz. Nach Abzug des Lösemittels – es kann dazu auch das Solvent Shift Verfahren angewandt werden – verbleiben die Mikropartikel in der Dispersion. Die Größe liegt meist im Bereich zwischen 10–1000 µm. Als ein Beispiel für ein solches Verfahren sei IL 73597 genannt. Darin wird Tetrahydrofuran (THF) als organisches Lösemittel verwendet. In WO92/01443 wird Eudragit® S 100 und Eudragit® RS 100 zusammen mit vorzugsweise basischem Wirkstoff in Methylenchlorid als Lösemittel gelöst und bevorzugt in Mineralöl, das Magnesiumstearat enthält, dispergiert. Nach Verdampfung des Lösemittels liegen die Mikropartikel feinteilig in der Dispersion vor. Die Partikel besitzen eine Größenordnung von 0-150 µm, < 50 µm wird bevorzugt. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt verzögert und annähernd unabhängig vom pH Wert der Umgebung. In Drug Development and Industrial Pharmacy 16(13), 2057- 2075 (1990) wird dargelegt, wie Nifedipin in Methylenchlorid zusammen mit den Polymeren Eudragit® RS und RL gelöst wird. Diese Lösung wird in der Wasserphase (Emulgator Polyvinylalkohol) mit Hilfe eines Flügelrührers dispergiert und das Lösemittel verdampft. Die Größe der Partikel hängt von der Rührgeschwindigkeit, dem Polymeranteil, dem Emulgatoranteil, der Viskosität der Ölphase etc. ab. Die Veröffentlichungen hierzu sind zahlreich. Im Journal of Controlled Release, 16, 311-318 (1991) wird der Einfluss der Emulgatoren in der Wasserphase auf die Freisetzung eingekapselter 5-Amino-Salicylsäure (Feststoffdispersion in der CH_2Cl_2-Phase) untersucht. In den genannten Literaturstellen werden meist gewöhnliche Rührapparaturen eingesetzt, um die Emulsion zu erzeugen In diesen Anmeldungen und Publikationen wird ein in der Wasserphase gelöster Emulgator zur Herstellung der Emulsion und somit der Mikropartikel als notwendig dargestellt.

Als weitere Beispiele aus der umfangreichen Literatur seien genannt:

- Eudragit® RS and RL (acrylic resins) microcapsules as pH insensitive and sustained release preparations of Ketoprofen; Goto S. et al.; J. Microencapsulation 3(4), 1986, 293-304
- Evaluation of the sustained release properties of Eudragit® RS, RL and S (acrylic resins) microcapsules containing Ketoprofen beagle dogs; Goto S. et al., J Microencapsulation 5(4), 1988, 343-360
- A novel method for preparation of Eudragit® RL microcapsules; Satturwar P.M. et al., J. Microencapsulation 19(4), 2002, 407-413

All diese Verfahren führen jedoch zu Mikropartikeln, die für die Anwendung am Haar zu groß sind. Auch wird in diesen Publikationen nicht dargelegt, dass diese Partikel lang andauernd an Oberflächen anbinden. Ferner wird ein Emulgator in der äußeren, wässrigen Phase zur Herstellung der Emulsionen benötigt. Selbstemulgierende Effekte der Eudragit®-Polymertypen werden nicht beschrieben und kommen in den oben genannten Verfahren nicht zum Tragen.

Ein gänzlich alternatives Verfahren, Wirkstoffpartikel an Tierhaare zu befestigen, wird in WO09/056280 dargelegt. Hierzu werden funktionelle Antikörper eingesetzt. Die Mikropartikel sind mit Carboxylgruppen an der Oberfläche funktionalisiert. Über diese Gruppen werden die Antikörper chemisch in einem Mehrschrittverfahren an die Mikropartikel gebunden. Diese Antikörper besitzen variable Domänen, die spezifisch auf die Haare verschiedener Spezies binden können. Durch die Notwendigkeit, die Antikörper chemisch an die Oberfläche zu binden und die Funktionalität in anwendungstechnisch geforderten Zeiträumen stabil zu erhalten, ist dieses Verfahren jedoch ebenfalls als aufwändig zu betrachten.

Erfindungsgemäß werden keine funktionalen Antikörper zur Vermittlung der Bindung der Mikropartikel auf Tierhaare benötigt.

Durch keine der aufgeführten Methoden und Technologien kann somit der Vorteil der vorliegenden Erfindung – a) die Erzeugung von Mikropartikeln zur verzögerten Freisetzung von Wirkstoffen nach Anhaftung an Haaren, b) die Vermittlung einer lang anhaltenden Haftung an Haaren durch Belegung der Mikropartikeloberfläche mit kationischen Polymeren, c) ausreichende Kleinheit der Mikropartikel, um die Haareigenschaften nicht negativ zu beeinflussen, und d) einfache Herstellung der Mikropartikel über ein Emulgierverfahren – erreicht werden.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Darreichungsformen für topische Anwendungen in der Medizin, vorzugsweise Tiermedizin, zu entwickeln, die das folgende komplexe Anforderungsprofil erfüllen können:

a) Aktivstoffe langsam über einen Zeitraum von mehreren Tagen oder Wochen freigeben zu können,

b) Hautreizungen weitgehend vermeiden zu können,

c) funktionelle und haptische Eigenschaften von Fell oder Haut nicht zu beeinträchtigen und die

d) zugleich einfach herstellbar sind.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst. Die Erfindung betrifft:

1. Partikel mit einer Partikelgröße d(v,90) von maximal 10 µm enthaltend

   a) ein ungeladenes Polyacrylat und

   b) ein kationisches Polyacrylat, das positiv geladene funktionelle Gruppen trägt,

   wobei die Partikel

   c) einen oder mehrere Aktivstoffe enthalten und

d) optional weitere Polymere, Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten können.

2. Partikel gemäß Punkt 1 mit einer Partikelgröße von d(v,90) von 0,1-3 µm.

3. Partikel gemäß einem der Punkte 1 oder 2, worin das kationische Polyacrylat b) ein quaternisiertes Dialkylaminoalkylmethacrylat-Copolymer ist.

4. Partikel gemäß Punkt 3, worin das kationische Polyacrylat b) ein Copolymer aus Acrylsäure(methyl,ethyl)estern, Methacrylsäure(methyl,ethyl)estern und mit Monochlormethan quaternisierten Dimethylamminoethylestern der Methacrylsäure ist (bekannt unter den Handelsnamen Eudragit® RS oder Eudragit® RL).

5. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, worin das ungeladene Polyacrylat a) Polymethylmethacrylat ist.

6. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, wobei das Mischungsverhältnis des ungeladenen Polyacrylats a) zu dem kationischen Polyacrylat b) 5:95 m/m bis 95:5 m/m, bevorzugt 70:30 m/m bis 95:5 m/m , besonders bevorzugt 80:20 m/m bis 90:10 m/m beträgt.

7. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, enthaltend, bezogen auf die Masse der Partikel, 0,1 – 50 Gew.-%, bevorzugt 1 – 20 Gew.-% , besonders bevorzugt 5 - 15 Gew.-% Aktivstoff.

8. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, wobei das ungeladene Polyacrylat ein gewichtsmittleres Molgewicht von 1000 g/mol bis zu 1.000.000 g/mol, vorzugsweise 20.000 bis 600.000 g/mol, besonders bevorzugt 50.000 – 150.000 g/mol aufweist.

9. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, enthaltend 0,1-50 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse der Partikel eines oder mehrerer weiterer Polymere, bevorzugt Polystyrol.

10. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, enthaltend einen oder mehrere Weichmacher, Tenside, Kosolventien, wobei deren summierter Anteil bezogen auf die Gesamtmasse der Mikropartikel 0,1 – 40 Gew.-% , bevorzugt 5 - 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 5-20 Gew.-% beträgt.

11. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, enthaltend als Aktivstoff Flumethrin.

12. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, enthaltend als Aktivstoff ein Repellens, bevorzugt Icaridin oder N,N-Diethyl-m-toluamid.

13. Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, enthaltend als Aktivstoff ein Aryl-Pyrrolidin, bevorzugt N-[[4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-propenamide (CAS-Nr.: 1221692-86-9).

14. Verfahren zur Herstellung der Partikel gemäß einem der vorstehenden Punkte, mit den folgenden Schritten:

(i) Herstellung einer Lösung der Bestandteile a) bis d) in einem nicht oder nur in geringem Maße mit Wasser mischbaren Lösemittel oder Lösemittelgemisch (1),

(ii) Dispergierung der Lösung (i) in einer wässrigen Phase, optional enthaltend Zusatzstoffe und Lösemittel oder Lösemittelgemisch (1) bis zur Sättigung, zur Erzeugung einer feinen, stabilen Emulsion,

(iii) Entfernung des Lösemittels oder Lösemittelgemischs (1) aus den Emulsionströpfchen durch
- I) Verdampfung ("Solvent Evaporation" Verfahren) unter Erhalt einer wässrigen Suspension oder
- II) Sprühtrocknung unter Erhalt eines trockenen Pulvers

15. Mittel enthaltend Partikel gemäß einem der Punkte 1 bis 13

16. Mittel gemäß Punkt 15, worin die Partikel in einem Dispergiermedium dispergiert sind.

17. Verwendung der Partikel gemäß einem der Punkte 1 bis 13 zur Herstellung von Mitteln zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren.

18. Verwendung der Mittel gemäß einem der Punkte 15 oder 16 zur Repellierung von Arthropoden bei Tieren.

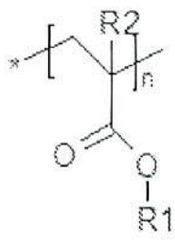
19. Mittel gemäß einem der Punkte 15 oder 16 zur Verwendung zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren.

20. Mittel gemäß einem der Punkte 15 oder 16 zur Verwendung zur Repellierung von Arthropoden bei Tieren.

Die erfindungsgemäßen Partikel haben eine Partikelgröße $d(v,90) < 10$ µm, bevorzugt $d(v,90) < 5$ µm, besonders bevorzugt $d(v,90) < 3$ µm, gemessen durch Laserbeugung mit einem

Malvern Mastersizer® 2000. Vorzugsweise beträgt die Größe der erfindungsgemäßen Partikel mindestens d(v,90) > 0,1 µm, besonders bevorzugt d(v,90) > 0,3 µm, besonders bevorzugt d(v,90) > 0,5 µm. Soweit nicht anders angegeben sind alle Partikelgrößen d(v,90)-Werte gemessen durch Laserbeugung (Malvern Mastersizer® 2000). Unter d(v,90) wird eine volumenbezogene Partikelgrößenverteilung verstanden, bei der 90 % aller Partikel eine Dimension kleiner oder gleich diesen Wertes aufweisen. Entsprechend sind die Bezeichnungen d(v,50), d(v,10) usw. zu verstehen. Die Messung erfolgt dabei mit der Methode der Laserbeugung mit dem Gerät Mastersizer® 2000 (Dispergiereinheit Hydro 2000G) der Firma Malvern und dem Auswertemodus der Fraunhoferbeugung, da die Brechungsindices der Wirkstoffpartikel nicht bekannt sind. Eine geeignete Menge der Probenlösung wird dabei mit 2-3 ml eines Dispergiermediums (Wasser oder 0,1 % wässrige Dioctylnatriumsulfosuccinat Lösung) unter Rühren vordispergiert. Die Dispersion wird dann unter Rühren (300 UpM) und Umpumpen (900 UpM) in die Dispergiereinheit des Geräts gegeben und vermessen. Die Auswertesoftware gibt die Partikelgröße als d(v,0.5), d(v,0.9)-Werte usw. aus.

Die geladenen und ungeladenen Polyacrylate bilden für die eingebetteten Wirkstoffe eine Matrix. Als ungeladene Polyacrylate im Sinne der Erfindung werden nicht nur Polymere von Acrylsäureestern (Polyacrylate im engeren Sinne) sondern auch solche von Derivaten der Acrylsäureester angesehen. Die Ester sind vorzugsweise Alkylester, wobei die Alkylgruppe vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffe enthält; ganz besonders bevorzugt sind Methylester. Die Derivate sind insbesondere Poly(alkyl)acrylsäurealkylester, wobei der Alkylsubstituent der Alkylacrylsäure und die Alkylgruppe des Esters unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein können; jeweils besonders bevorzugt ist die Methylgruppe. Die Poly(alkyl)acrylsäurealkylester werden besonders bevorzugt eingesetzt und können durch die folgende allgemeine Formel dargestellt werden:



R^1 = Alkyl, vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-CH_3$

R^2 = Alkyl, vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere $-CH_3$

Als ungeladenes Polyacrylat für die Matrix ganz besonders bevorzugt ist Polymethacrylsäuremethylester (Polymethylmethacrylat, PMMA),

Als ungeladenes Polyacrylat können in der Matrix auch ungeladene Copolymere der o.g. ungeladenen Polyacrylate eingesetzt werden oder Mischungen verschiedener ungeladener Polyacrylate.

Die Molmassen der ungeladenen Polyacrylate der Matrix, z. B. PMMA, können in großen Bereichen variieren. Molgewichte von M_w = 1000 g/mol bis 1.000.000 g/mol (Gewichtsmittel) können sinnvollerweise verwendet werden. Besonders geeignet ist jedoch ein mittlerer Bereich des Molgewichts von 20.000 – 600.000 g/mol und hier wiederum besonders bevorzugt 50.000-150.000 g/mol. Polyacrylat-Polymere geringeren Molgewichts eignen sich besonders zur Zumischung zur Erniedrigung der Glasübergangstemperatur der Mikropartikel oder zur Erzeugung besonders kleiner Mikropartikel mit d(v,90) < 2µm (hierzu werden bevorzugt Molgewichte M_w < 10.000 g/mol verwendet). Wie bereits weiter oben angegeben, können optional in den Mikropartikeln auch unterschiedliche Anteile weiterer ungeladener Polyalkylacrylsäurealkylester enthalten sein.

Das kationische Polyacrylat trägt positiv geladene funktionelle Gruppen und ist vorzugsweise ein Polyacrylat im engeren Sinne, ein Polymethacrylat oder ein davon abgeleitetes Copolymer. Die Alkylgruppe des Esters sowie gegebenenfalls der Alkylsubstituent der Alkylacrylsäure bedeuten unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jeweils besonders bevorzugt ist die Methylgruppe. Die positiv geladene Gruppe ist vorzugsweise über die Estergruppe mit dem Polyacrylat-Gerüst verknüpft. Üblicherweise ist eine Amino- bzw. Ammoniumgruppe über eine Alkylkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Ethylenkette, mit dem Sauerstoff der Estergruppe verbunden. Bei der positiv geladenen Gruppe handelt es sich vorzugsweise um eine dreifach alkylierte und protonierte oder um eine vierfach alkylierte Aminogruppe, wobei die Alkylgruppen unabhängig voneinander 1 bis 4 Kohlenstoffatome, bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Ganz besonders bevorzugt sind kationische, wasserunlösliche Copolymere aus Dimethylaminoethylmethacrylsäureester, Acrylsäure(ethyl,methyl)ester und Methacrylsäure(ethyl,methyl)ester mit dem Handelsnamen Eudragit® RS bzw. RL (Hersteller und Vertrieb: EVONIK Industries, Stand 2011), bei denen die tertiäre Aminogruppe mit Methylchlorid quaternisiert ist (CAS-Nr 33434 – 24 – 1; Die Polymere vom Typ Eudragit® RL und RS wurden im Vorangehenden bereits detailliert beschrieben). Die kationischen Polyacrylate haben vorzugsweise ein gewichtsmittleres Molgewicht von 20 000 bis 40 000, bevorzugt 25 000 bis 35 000. Das kationische Polyacrylat ist eine separate Komponente der erfindungsgemäßen Partikel, es ist nicht mit den ungeladenen Polyacrylaten der Matrix copolymerisiert.

Überraschenderweise ermöglichen solche kationischen Polymere ein Eigenschaftsprofil, das es ermöglicht, in Kombination mit dem oder den ungeladenen Polyacrylat-Matrixpolymeren alle vier genannten komplexen Anforderungen a) bis d) für die Darreichungsform zu erfüllen. Die Verwendung von kationischen Polymeren, insbesondere der Eudragite® RS, RL, ermöglicht ein einfaches Herstellungsverfahren, durch das kleine Mikropartikel mit kationischer Oberflächenladung erzeugt werden, die aus wässriger Formulierung auf den negativ geladenen Tierhaaren effizient haften können und die klein genug sind, um die optischen oder haptischen Eigenschaften des Fells nach Trocknung nicht zu beeinträchtigen. Zudem kann eine langdauernde Haftung der Partikel auf dem Tierhaar auch nach der Abtrocknung erreicht werden. Durch die Kombination der unterschiedlichen Polymertypen (Matrixpolymer und kationisches Polyacrylat) in unterschiedlichen Verhältnissen kann die Partikelgröße beeinflusst und eine verzögerte, kontinuierliche und länger anhaltende Freisetzung des oder der Wirkstoffe aus den Partikeln ermöglicht werden Der Anteil an kationischem Polymer kann in weiten Grenzen von 5 – 95 Gew.-%, bevorzugt von 5 – 30 Gew.-%, besonders bevorzugt jedoch von 10-20 Gew.-% bezogen auf den Polymeranteil variieren.

Die erfindungsgemäßen Partikel können auch als Mikrokapseln bezeichnet werden, in die Wirkstoffe eingelagert bzw. verkapselt werden. Darin sind die Wirkstoffe molekulardispers gelöst oder dispers suspendiert. Die Mikropartikel bilden somit ein Wirkstoffreservoir. Die Polymermatrix kann auch weitere Polymere und Zusatzstoffe enthalten. Als weiteres Charakteristikum für die Erfindung ist zu nennen, dass das kationische Polyacrylat und auch weitere Zusatzstoffe mit dem oder den Matrixpolymeren mischbar ist. Weitere Zusatzstoffe und Polymere müssen so gewählt werden, dass keine Phasentrennung innerhalb der Polymermatrix des Partikels eintritt. Der Anteil an den genannten Zusatzstoffen, wie z.B. weiteren Polymeren oder Weichmachern in den Mikropartikeln kann insgesamt bis zu 40 % bezogen auf das Gesamtgewicht der Partikel betragen.

Die **Herstellung der Partikel** kann über verschiedene Verfahren erfolgen. Die erfindungsgemäßen Partikeleigenschaften lassen sich durch das Herstellverfahren beeinflussen. So stellt **das Solvent Evaporation Verfahren** das bevorzugte Verfahren dar, Partikel der erfindungsgemäßen Größe und einer modifizierten Oberfläche zu erhalten. Dieses Verfahren ist in der Literatur vielfach, in verschiedenen Varianten beschrieben. Hierbei werden die Bestandteile der Partikel in einem organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel gelöst, welches dann – meist mit Hilfe eines Emulgators – in einer wässrigen Phase dispergiert wird, so dass zunächst eine Emulsion entsteht. Durch ein Erwärmen dieser Emulsion wird die organische Phase verdampft und den gelösten Bestandteilen die Lösungsgrundlage entzogen. Die Lösemittel können durch geeignete

Temperaturführung nahezu vollständig aus den Mikropartikeln entfernt werden. Von den Emulsionströpfchen bleiben die Feststoffe zurück und fallen als Partikel aus. So wird die Emulsion in eine Suspension überführt. Durch Wasch- und Filtrationsschritte können die Partikel aufgereinigt und isoliert werden.

Im erfindungsgemäßen Fall ist eine kationische Oberflächenladung der Partikel für die spätere Anwendung notwendig. Dies wird durch das kationische Polyacrylat erreicht. Das kationische Polyacrylat wird zusammen mit dem Matrixpolymeren, dem oder den Aktivstoffen und gegebenenfalls Zusatzstoffen in der Ölphase gelöst. In der vorliegenden Erfindung kann das Volumenverhältnis des organischen Lösemittels in Bezug auf die Wasserphase in weiten Bereichen variiert werden. So sind Volumenverhältnisse von 10:90 bis 50:50 (organisches Lösemittel : Wasserphase) möglich. Bevorzugt sind Volumenanteile der organischen Phase zu Wasserphase von 20:80 bis 40:60, wodurch bei geeigneten Dispergierbedingungen - z.B. bei Einsatz eines Hochleistungsdispergiergeräts und/oder eines Hochdruckhomogenisators - und Variation des Energieeintrags die Tröpfchengröße der Emulsion und somit letztendlich die Größe der Mikropartikel variiert werden kann. Das organische Lösemittel darf nicht oder nur sehr wenig mit der Wasserphase mischbar sein und muss bei Temperaturen unter dem Siedepunkt des Wassers verdampfbar sein. Dazu sind insbesondere halogenierte Kohlenwasserstoffe und auch Essigsäureethylester (Ethylacetat) in der Lage. Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind Dichlormethan, Trichlormethan und Essigsäureethylester.

Die Funktion des Emulgators übernimmt nun erfindungsgemäß das kationische Polyacrylat. Beispielsweise besitzt das bevorzugt verwendete wasserunlösliche kationische Eudragit® RL(RS) in der erfindungsgemäßen Verwendung neben der Kompatibilität zum Matrixpolymer noch bemerkenswert gute emulgierende Eigenschaften, so dass besonders feinteilige Öl-in-Wasser Emulsionströpfchen erzeugt werden können. Dies ist besonders überraschend, da der gängigen Lehrmeinung zufolge ein geeigneter Emulgator zur Erzeugung von Öl-in-Wasser Emulsionen überwiegend in der Wasserphase löslich sein muss. Nach der Entfernung des Lösemittels liegen die wirkstoffhaltigen Mikropartikel in Form einer wässrigen Dispersion vor. Diese besitzen nun auch kationische Oberflächenladung. Dadurch können die Mikropartikel, appliziert als wässrige Dispersionsformulierung, bevorzugt auf die negativ geladenen Oberflächen der Tierhaare gebunden werden. Die Eigenschaften des quaternisierten Dimethylaminoethylmethacrylat Copolymers vom Typ Eudragit® RS, RL führen zu einer besonders guten Haftung an Haaren und sorgen dafür, dass die Mikropartikel auch lange nach Abtrocknung der wässrigen Formuliergrundlage auf den trockenen Tierhaaren haften bleiben. Dadurch wird ein direkter Kontakt der Wirkstoffe mit der Haut vermieden und die hautreizende Wirkung mancher Wirkstoffe kommt nicht zum Tragen. Zudem wird der

Wirkstoff in dieser Zeit verzögert aus den Mikrokapseln freigesetzt. Die Freisetzungseigenschaften der Mikropartikel können durch weitere Additive (z.B. Weichmacher, Zusatz anderer Polymertypen, Verhältnis Matrixpolymer/Eudragit®) zusätzlich und in weiten Bereichen variiert werden.

Als Hochleistungsdispergiergerät kann zum Beispiel ein Ultra Turrax® T25 der Firma IKA Werke GmbH & Co. KG zum Einsatz kommen. Ein typischer Einsatzbereich bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Mikropartikel ist eine Umdrehungszahl von ca 10.000 UpM bei 1-3 Minuten Einsatzdauer. Als Hochdruckhomogenisator kann zum Beispiel der Typ M110Y der Firma Microfluidics verwendet werden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde bei der Herstellung der Mikropartikel standardmäßig mit einem Druck (Durchflussdruck) von 500 bar und einer Porengröße der Interaktionskammern von 200 und 100 µm gearbeitet.

Als weiteres, weniger bevorzugtes Verfahren für die Herstellung erfindungsgemäßer Partikel kann die **Sprühtrocknung** genannt werden. Hierzu wird wie bei der Emulsion Evaporation Methode verfahren und die Partikelbestandteile nach dem Lösen in eine Emulsion überführt. Diese kann mittels Zweistoffdüse versprüht und getrocknet werden.

Weniger bevorzugt, aber auch möglich ist eine nachträgliche Beladung der Partikel über einen sogenannten **Dynamic Swelling Prozess**. Dazu werden die Placebopartikel (i.e. erfindungsgemäße Partikel, die noch keine Aktivstoffe enthalten) in einem geeigneten Lösemittel dispergiert. Dieses muss den Aktivstoff lösen und die Partikel quellen lassen. Durch diesen Quellungsprozess und getrieben von der Einstellung eines Verteilungsgleichgewichts zugunsten der organischen Polymerphase ist es dem Aktivstoff möglich, in die Partikel hinein zu diffundieren. Durch den langsamen Entzug des Lösungsmittels nimmt die Quellung der Partikel ab und der Aktivstoff verbleibt in den Mikrokapseln.

Vorzugsweise verwendet werden **Aktivstoffe**, die äußerlich appliziert werden können. Beispielhaft seinen genannt Aktivstoffe aus der Gruppe der Insektizide, Parasitizide, Akarizide, Fungizide, der Repellentien, Dermatika, oder auch verhaltensmodifizierend wirkende Aktivstoffe. Zu solchen verhaltensmodifizierenden Aktivstoffen zählen z.B. Pheromone oder ähnliche, mit dem Fortpflanzungsverhalten in Zusammenhang stehende Geruchsstoffe.

Grundsätzlich können alle für den Fachmann denkbaren, für äußere Applikation geeigneten Aktivstoffe erfindungsgemäß eingesetzt werden. Die im folgenden genannten Aktivstoffe und Aktivstoffgruppen sind somit nur als Beispiele genannt und keinesfalls einschränkend zu werten.

Bevorzugt eingesetzt werden Aktivstoffe gegen Ektoparasiten bei Tieren und Menschen, insbesondere solche mit insektizider und/oder akarizider Wirkung.

Als eine bevorzugte Wirkstoffgruppe seien die Pyrethrine genannt, sowie die **Pyrethroide**, zum Beispiel: Fenvalerate [α-(p-Cl-phenyl)-isovaleriansäure-α-cyano-3-phenoxy-benzylester], Flumethrin [3-[2-(4-Chlorphenyl)-2-chlorvinyl]-2,2-dimethyl-cyclo-propancarbonsäure-(α-cyano-4-fluor-3-phenoxy)-benzylester] und seine Enantiomere sowie Stereoisomere, Cyfluthrin [2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropancarbonsäure-(α-cyano-4-fluor-3-phenoxy)-benzylester], Permethrin [3-Phenoxybenzyl-cis,trans-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat], Cypermethrin [2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropancarbonsäure-α-cyano-3-phenoxy-benzylester], Deltamethrin [α-Cyano-3-phenoxybenzyl-cis,trans-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropancarboxylat], Fluvalinate [2-Cyano-3-phenoxybenzyl-2-(2-chlor-α,α,α-trifluor-p-toluido)-3-methylbutyrat]. Bevorzugt eingesetzt werden Pyrethroide mit akarazider Wirkung. Besonders bevorzugt sind die α-Cyanopyrethroide, insbesondere die Ester der α-Cyano-3-phenyl-benzylalkohole und der 4-Fluoro-α-cyano-3-phenoxybenzylalkohole. Von diesen insbesondere bevorzugt sind Cyfluthrin, ß-Cyfluthrin oder insbesondere Flumethrin.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Aktivstoffen sind **Repellentien.** Repellentien (auch Repellens, Repulsivstoff oder Vergrämungsmittel) sind Aktivstoffe, die von einem Organismus üblicherweise über den Geruchssinn wahrgenommen werden und diesen abschrecken, ohne ihn unmittelbar zu töten. Beispielsweise haben Pyrethroide eine repellierende und eine insektizide bzw. akarizide Wirkung. Andere Repellentien haben keine praktisch relevante insektizide oder akarizide Wirkung. Bevorzugt eingesetzt werden Repellentien, die schädliche oder störende Insekten wie Mücken, Fliegen, Flöhe oder Spinnentiere wie Zecken oder Milben von Tieren und Menschen fernhalten. Als bevorzugte Beispiele für die Gruppe der Repellentien seien hier genannt: DEET (Diethylentoluamid), Icaridin, Ethyl-butylacetylaminopropionat (IR3535, MERCK). Die Wirkungsdauer in konventionellen, topisch applizierbaren Handelsformulierungen ist meist auf wenige Stunden beschränkt.

Darüber hinaus bilden die **Aryl-Pyrrolidine** eine weitere bevorzugte Aktivstoffgruppe, die in den erfindungsgemäßen Mikropartikeln verkapselt werden kann. Hier ist insbesondere das **N-[[4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-propenamide (CAS-Nr.: 1221692-86-9)** zu nennen.

Aus der Gruppe der Insektizide seien als bevorzugt einsetzbar genannt die im Bereich zur Bekämpfung von ektoparasitierenden Arthropoden verwendeten Insektizide wie Spinosyne, N-Phenylpyrazole, Carbamate, Phosphor- und Phosphonsäureester, Wachstumshemmer, Juvenilhormone sowie Mischungen dieser Wirkstoffe untereinander. Auch können weitere Synergisten zugesetzt werden. Als Synergisten im Sinne dieser Anmeldung werden Verbindungen

verstanden, die selbst nicht die gewünschte Wirksamkeit aufweisen, als Mischpartner jedoch zu einer Steigerung der Wirksamkeit der Aktivstoffe führen.

Als Carbamate seien genannt substituierte Phenyl- und Naphthylcarbamate

Als Phosphorsäureester seien bevorzugt genannt die Verbindungen mit den Common Names Phoxim, Fenitrothion, Dichlorvos, Trichlorfon und Malathion.

Alle erfindungsgemäß genannten Aktivstoffe können falls zutreffend sowohl als Stereoisomeren-Gemisch, z. B. als Diastereomerengemisch oder Racemat als auch als angereichertes oder im wesentlichen reines Stereoisomer, z. B. Enantiomer, eingesetzt werden.

Selbstverständlich können in den erfindungsgemäßen Partikeln auch Kombinationen von Wirkstoffen eingesetzt werden.

In den erfindungsgemäßen Partikeln liegen die Aktivstoffe üblicherweise in Konzentrationen von 0,1-50 Gew.-%, bevorzugt 1-20 Gew.-%, besonders bevorzugt 5-15 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht der Partikel vor.

Voraussetzung für den Einarbeitung der Aktivstoffe in Mikropartikel ist die **Kompatibilität mit der Polymermatrix.** Unter Polymermatrix wird im weiteren die Mischung aus dem Matrixpolymer Polyacrylat (bevorzugt PMMA) und dem kationischen Polyacrylat (bevorzugt Eudragit® RL(RS) sowie optional zugesetzten weiteren Polymeren verstanden. Günstig für eine lang anhaltende Freisetzung des Aktivstoffs aus den Mikropartikeln ist es, wenn der Aktivstoff molekulardispers gelöst oder zumindest partikulär amorph, d.h. nicht kristallin, in den Partikeln vorliegt. Besonders bevorzugt ist dabei eine molekulardisperse Verteilung des Aktivstoffs im Matrixpolymer im Sinne einer festen Lösung. Dies kann einmal durch eine grundsätzliche Verträglichkeit im Sinne einer thermodynamischen Mischbarkeit von Wirkstoff und Polymermatrix gegeben sein. Der Vorteil einer solchen Mischbarkeit liegt darin, dass eine rasche Diffusion der Aktivstoffe aus der Matrix an die Oberfläche der Partikel verhindert wird (Prinzip der Phasentrennung). Eine molekulardisperse Verteilung kann z.B. nachgewiesen werden, indem in DSC/DTA Diagrammen keine Schmelzpeaks der Wirkstoffe nachweisbar sind. Eine alternative Methode ist die Analyse durch Röntgendiffraktometrie. Mischbarkeit zeichnet sich bei dieser Methode durch die Abwesenheit von Beugungspeaks aus. Im Sinne der Erfindung soll jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass

zumindest ein gewisser Teil der Wirkstoffe kristallin in der Polymermatrix eingeschlossen vorliegen kann, wodurch z.B. die Freisetzungsraten zusätzlich modifiziert werden können.

Die Verwendung von Aktivstoffen im Sinne der Erfindung ist jedoch nicht auf solche Aktivstoffe beschränkt, die thermodynamisch stabil mit der Polymermatrix mischbar sind. Bei der Erzeugung der erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Mikropartikel können auch alle dem Fachmann bekannten Verfahren zum Einsatz kommen, die die **molekulare Mischbarkeit der Wirkstoffe mit der Polymermatrix** erhöhen. Wie in flüssigen Lösungen auch, können dazu ein oder mehrere Lösungsvermittler zum Einsatz kommen. Das kann zum Beispiel erreicht werden durch den Zusatz weiterer Polymere, von Weichmachern, Kosolventien, Netzmitteln (Tensiden) oder auch weiterer Aktivstoffe, die Entmischung, Phasentrennung oder Auskristallisation des Aktivstoffs oder auch anderer Bestandteile in den Mikropartikeln verhindern. Durch Zusatz dieser Stoffe kann auch das Freisetzungsverhalten der Aktivstoffe aus den Mikropartikel beeinflusst werden. Der Zusatz der genannten niedermolekularen Zusatzstoffe senkt in der Regel die Glasübergangstemperatur und erhöht dadurch die Diffusionsgeschwindigkeit der Aktivstoffe in der Matrix, so dass, wenn erwünscht, eine beschleunigte Freisetzung erreicht werden kann.

Als optionaler **Polymerzusatz** kommen generell alle Polymertypen in Frage, die mit dem Matrixpolymer Polyacrylat sowie dem kationischen Polyacrylat und den in den Mikropartikeln eingearbeiteten Aktivstoffen mischbar sind. Vorzugsweise können andere Polyvinylharze wie Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylchlorid, Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat Copolymere (Handelsname Luviskol), insbesondere aber Polystyrol, zum Einsatz kommen. Auch Derivate polymerer – zumindest teilweise hydrophober – Kohlenhydratverbindungen, z.B Celluloseether, Celluloseester, hydrophobierte Stärke, seien hier genannt, ebenso Polyethylenglycole (Polyoxyethylen, Macrogol, CAS Nr 25322-68-3). Ihr Anteil kann bis zu 50 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse der Mikropartikel betragen, bevorzugt werden 10-40 Gew.-% verwendet.

Die erfindungsgemäßen Mikropartikel können Weichmacher enthalten. Als **Weichmacher** können alle dem Fachmann bekannten, pharmazeutisch akzeptablen und mit dem Matrixpolymer mischbaren Verbindungen eingesetzt werden, die den gewünschten Effekt, Absenkung der Glasübergangstemperatur, und/oder Steigerung der Mischbarkeit des Aktivstoffs mit dem Matrixpolymeren bewirken. Ebenso kann dadurch die Freisetzungsgeschwindigkeit der Aktivstoffe aus den Mikrokapseln beschleunigt werden. Als Beispiele seien genannt: Phthal- und Therephthalsäureester, Triethylcitrat, Triacetin, Lecithine, Phosphorsäureester, Adipinsäureester, Benzylbenzoat, Tributylacetylcitrat, Ascorbylpalmitat, Ethyloleat und Fettsäureester mehrwertiger Alkohole, wie zum Beispiel des Glycerins und des Propylenglycols (Miglyole). Bevorzugt werden

Benzylbenzoat, Tributylacetylcitrat, Triethylcitrat eingesetzt. Es wird üblicherweise so viel Weichmacher zugesetzt, wie nötig ist, um die angestrebte Absenkung der Glasübergangstemperatur und Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit zu erreichen. Die nötige Menge kann in weiten Bereichen variieren, jedoch hat sich eine Obergrenze von 40 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse der Partikel als sinnvoll erwiesen. Vorzugsweise variiert die Einsatzmenge von 10-30 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Mikropartikel können auch pharmazeutisch verträgliche, mit dem Polymermaterial mischbare **Kosolventien** enthalten, die lösungsvermittelnd und ebenso weichmachend wirken, aber auch den Verteilungskoeffizienten des Aktivstoffs zwischen der Partikelphase und dem Dispergiermedium beeinflussen können. Das Verteilungsgleichgewicht der in diesem Sinne einsetzbaren Kosolventien muss jedoch überwiegend auf der Seite der Polymer/Wirkstoff/Lösemittelphase liegen, um während des Emulgiervorgangs eine Abdiffusion in die äußere, wässrige Phase zu vermeiden. Diese Kosolventien werden üblicherweise in Anteilen von bevorzugt 5 bis 20 Gew.-% bezogen auf den Polymeranteil, eingesetzt. Als geeignete Kosolventien seien beispielsweise pharmazeutisch verträgliche, längerkettige Alkohole, wie n-Butanol, Benzylalkohol oder Ester wie Triacetin, Ethyloleat, Benzylbenzoat genannt. Auch Mischungen der vorstehend genannten Lösungsmittel können als Kosolvenz eingesetzt werden. Selbstverständlich können auch weitere, in diesem Sinne einsetzbare Kosolventien zum Einsatz kommen. Besonders bevorzugt ist Benzylbenzoat.

Die erfindungsgemäßen Mikropartikel können ferner auch pharmazeutisch verträgliche, mit dem Polymermaterial mischbare **grenzflächenaktive Stoffe (Tenside)** enthalten, die ebenfalls lösungsvermittelnd und weichmachend wirken, aber auch den Verteilungskoeffizienten des Aktivstoffs zwischen der Partikelphase und dem Dispergiermedium beeinflussen können. Das Verteilungsgleichgewicht der in diesem Sinne einsetzbaren **grenzflächenaktiven Stoffe** muss jedoch auch hier überwiegend auf der Seite der Polymer/Wirkstoff/Lösemittelphase liegen, um während des Emulgiervorgangs eine Abdiffusion in die äußere, wässrige Phase zu vermeiden. Es können vorwiegend hydrophobe Tenside und Netzmittel eingesetzt werden, die einen HLB-Wert (Hydrophilic-Lipophilic-Balance Wert, bestimmt nach der Griffin-Methode) von < 8 aufweisen. Diese Tenside und Netzmittel können üblicherweise in Anteilen von bevorzugt 5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf den Polymeranteil, eingesetzt werden. Bevorzugt sind nichtionische grenzflächenaktive Stoffe. Als Beispiel seien genannt: Fettalkylpolyethylenglykolether, Alkylphenolpolyethylenglycolether Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride, Polyoxyethylen-Fettsäureester jeweils mit niedrigem Oxyethylierungsgrad, Alkylpolyglycoside, Fettsäure-N-methylglucamide, hydrophobere Polysorbate, Sorbitanfettsäureester, Lecithine und Poloxamere mit höherem Polypropylenoxid-Anteil. Selbstverständlich können auch weitere, dem Fachmann bekannte,

grenzflächenaktive Stoffe (Tenside) zum Einsatz kommen, die den gewünschten Effekt, Absenkung der Glasübergangstemperatur, und/oder Steigerung der Mischbarkeit des Aktivstoffs mit dem Matrixpolymeren bewirken.

Liegen die Aktivstoffe vorzugsweise molekulardispers in der polymeren Trägermatrix vor, können sie durch Diffusion aus der Matrix in die Umgebung der Mikropartikel freigesetzt werden. Diese Diffusion ist maßgeblich für die lang anhaltende Wirkung auf den Tieren. Die Freisetzungsdauer kann durch **Beeinflussung der Diffusionsgeschwindigkeit der Aktivstoffe** in den Mikropartikeln erreicht werden. Auch hierzu können erfindungsgemäß alle dem Fachmann bekannten Methoden angewandt werden. Im den vorangehenden Abschnitten ist bereits der Zusatz von Weichmachern, Kosolventien, Tensiden und anderen Zusatzstoffen erwähnt, die die Glastemperatur des Matrixpolymers herabsetzen. Als besondere Möglichkeit der Modifikation sei hier zusätzlich die Verwendung von Polymeren unterschiedlichen Molekulargewichts genannt. Der Zusatz von Polymeren niedrigen Molgewichts verringert ebenfalls die Glasübergangstemperatur und kann somit die Diffusionsgeschwindigkeit der Aktivstoffe in der Polymermatrix und somit auch die Freisetzungsgeschwindigkeit modulieren (s. auch Beispiel 4)

Die erfindungsgemäßen Mikropartikel können selbstverständlich alle dem Fachmann bekannten weiteren Zusatzstoffe, die die Stabilität der verkapselten Wirkstoffe oder anderer Aktivstoffe erhöhen oder die Konsistenz der Mikropartikel verbessern, enthalten, sofern sie mit dem Matrixmaterial mischbar sind. Beispielhaft seinen genannt: Antioxidantien, Konservierungsmittel, Füllstoffe.

Zur Einarbeitung in die Mikropartikel besonders geeignete **Antioxidantien** sind die hydrophoberen Vertreter:. Beispielsweise seien genannt: Phenole (Tocopherole, wie auch Vitamin E, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Gallensäureester wie zum Beispiel Octyl- und Dodecylgallat, Ascorbinsäurepalmitat sowie weitere geeignete Ester organischer Säuren, Mercaptoverbindungen, zum Beispiel Thioglycerol, Thiomilchsäureester. Die genannten Antioxidantien können in allen Konzentrationsbereichen eingesetzt werden, die ausreichend sind, um die antioxidative Schutzwirkung zu gewährleisten, ein üblicher Konzentrationsbereich ist 0,01-0,1 Gew.-%.

Hydrophobere **Konservierungsmittel** wären zum Beispiel: Benzylalkohol, n-Butanol, Phenol, Cresole, Chlorbutanol, Para-hydroxybenzoesäureester, hier besonders der Propylester. Die genannten Konservierungsmittel können in allen Konzentrationsbereichen eingesetzt werden, die ausreichend sind, um mikrobielle Schutzwirkung zu gewährleisten, ein üblicher Konzentrationsbereich jedoch wäre 0,01-5 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Mikropartikel werden üblicherweise in eine geeignete **Darreichungsform (Formulierung)** eingebracht. Sie können in Form eines Pulvers oder bevorzugt jedoch als Dispersion, genauer als Suspension, auf das Tier appliziert werden. Unter den Dispersionen sind wässrige Dispersionen bevorzugt. Das beschriebene Herstellungsverfahren liefert bereits einsatzfähige, wässrige Dispersionen als Grundlage für die Formulierung. Dieser Suspension können nun alle dem Fachmann bekannten galenischen Hilfs- und Zusatzstoffe zugesetzt werden, die deren Haltbarkeit, Stabilität und Anwendbarkeit beeinflussen. Die Hilfs- und Zusatzstoffe sollten selbstverständlich mit dem Dispergiermedium kompatibel sein; im Falle des bevorzugten wässrigen Dispergiermediums sollten die Hilfs- und Zusatzstoffe also vorwiegend hydrophil und damit wassermischbar sein. Als Hilfs- und Zusatzstoffe beispielhaft genannt seien **Dispergiermittel, Netzmittel (Tenside), Spreitungshilfsmittel, Konservierungsmittel, Antioxidantien, p H-regulierende Agentien, Entschäumer.** Ebenso können **Verdickungsmittel** und Strukturbildner zum Einsatz kommen, um die rheologischen Eigenschaften der Dispersionsformulierungen den Erfordernissen anzupassen Der Zusatz von mischbaren organischen **Lösungsmitteln** zur äußeren Phase kann ein weiteres Mittel sein, um die Freisetzungsprofile der Wirkstoffe aus den Mikropartikeln zu beeinflussen, in dem Sinne, dass dadurch ein bestimmter, fest einstellbarer Anteil der Aktivstoffe bereits gesättigt gelöst in der äußeren Phase der Dispersion vorliegt und somit den erforderlichen Knock-down Effekt für die Parasiten sofort nach Anwendung der Formulierung sicherstellt.

Als Dispergiermedium für die Mikropartikel kommen generell homogene Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische mit Zusatzstoffen in Frage, die die Mikropartikel nicht lösen und die Wirkstoffe nicht aus den Mikropartikeln herauslösen. Bevorzugt werden Wasser oder Gemische aus Wasser und wassermischbaren Lösemitteln verwendet, wobei das Mischungsverhältnis des Wassers zu dem wassermischbaren Lösemittel beliebig variieren kann, solange die Mikropartikel nicht gelöst oder stark aufquellen und der Wirkstoff nicht aus den Mikropartikeln herausgelöst wird. Um ein Herauslösen des Aktivstoffs aus den Mikropartikeln zu verhindern, kann das Dispergiermedium auch gelösten Aktivstoff bis zur Sättigungsgrenze enthalten. Wasserhaltige Dispergiermedien enthalten üblicherweise mindestens 50 Gew.-%, bevorzugt 70 bis 95 Gew.-% Wasser. Die Konzentration der Mikropartikel in diesem Dispergiermedium kann in weiten Bereichen variieren. Partikelkonzentrationen von 1-30 Gew.-% haben sich als geeignet erwiesen. Bevorzugt sind 1-20 Gew.-%, besonders bevorzugt 5-15 Gew.-%.

Als **Dispergiermittel** können alle dem Fachmann bekannten Zusatzstoffe in Frage kommen, die auf den Oberflächen der Mikropartikel adsorbieren oder für eine homogene Verteilung der Mikropartikel in der Dispersionsformulierung sorgen: Bevorzugt zu nennen wären Polyvinylpyrrolidon,

Polyvinylalkohol, Celluloseether und –ester sowie Poloxamere (Polyethylenglycol-Polypropylenglycol-Polyethylenglycol Dreiblock-Copolymere). Die genannten Dispergiermittel werden bevorzugt in Konzentrationsbereichen von 0,05 – 3 Gew.-% eingesetzt.

Mögliche Zusatzstoffe aus der Gruppe der **Netzmittel und Tenside** sind bevorzugt hydrophilere, nichtionische und kationische Vertreter mit einem HLB-Wert größer als 8, wie zum Beispiel Fettalkylpolyethylenglycolether, Alkylphenolpolyethylenglycolether, Alkylpolyglycoside, polyoxyethylierte Fettsäureglyceride, polyoxyethylierte Fettsäureester, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester, Poloxamere, polyoxyethylierte Rhizinusölderivate. Bevorzugt sind polyoxyethylierte Sorbitanfettsäureester und Poloxamere zu nennen. Anionische Tenside würden an der Oberfläche der Mikropartikel adsorbieren und die kationische Oberflächenladung reduzieren. Sie sind deshalb weniger geeignet. Geeignete Einsatzkonzentrationen an Dispergiermitteln und Netzmitteln sowie Tensiden werden durch die Partikelkonzentration und die Gesamtoberfläche der Mikropartikel in der Formulierung determiniert und können in weiten Bereichen variieren. Die Konzentration mizellbildender Netzmittel und Tenside wird vorzugsweise so gewählt, dass die kritische Mizellbildungskonzentration (cmc) nicht überschritten wird.

Als **Spreitungshilfsmittel** können bevorzugt wassermischbare Verbindungen eingesetzt werden, wie zum Beispiel nichtionische Tenside und Silicontenside, aber in geringer, noch mit dem Dispergiermittel mischbarer Konzentration, auch ölige Systeme wie Isopropylmyristat, Fettsäureester, Fettalkohole, Adipinsäureester, Triglyceride. Konzentrationsbereiche von 0,01-1 Gew.-% haben sich für Spreitungshilfsmittel häufig als geeignet erwiesen. Diese Konzentrationsangaben, auch die in nachfolgenden Abschnitten, sind jedoch nicht als limitierend zu verstehen und können in Abhängigkeit von Hilfsmittel und weiteren Formulierungsbestandteilen abweichen.

Konservierungsmittel können ebenso in den flüssigen Formulierungen enthalten sein. Quaternäre Ammoniumverbindungen eignen sich wegen ihrer kationischen Ladung besonders, da sie bei Adsorption auf der Partikeloberfläche deren positive Ladung nicht reduzieren. Genannt seien hier z.B. Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid. Als Beispiele für weitere, verwendbare Konservierungsmittel seien genannt: aliphatische Alkohole wie Benzylalkohol, Ethanol, Butanol, Phenol, Cresole, Chlorobutanol, Para-hydroxybenzoesäureester, insbesondere die Methyl- und Propylester, Salze oder die freien Säuren der Carbonsäuren, wie Sorbinsäure, Benzoesäure, Milchsäure, Propionsäure. Die Konservierungsmittel sind in den pharmazeutisch üblichen und mikrobiologisch wirksamen Mengen zuzusetzen. Verwendung findende Konzentrationsbereiche sind

zum Beispiel 0,01-5 Gew.-%. Sie können sowohl einzeln oder in Kombination mit sogenannten Synergisten eingesetzt werden. Als Synergisten sind zum Beispiel einsetzbar: Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure oder das Natriumsalz der Editinsäure.

Ein Zusatz von **Antioxidantien** kann sinnvoll sein, wenn der in der kontinuierlichen wässrigen Phase gelöste Wirkstoff oder andere Hilfsstoffe oxidationsempfindlich sind. Beispielsweise können zum Einsatz kommen: Sulfite (Natriumsulfit, Natriummetabisulfit), organische Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglycolsäure, Thiomilchsäure), Phenole, Tocopherole wie Vitamin E, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Gallussäureester, z.B. Octyl und Dodecylgallate, organische Säuren (Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure) und deren Salze und Ester. Üblicherweise werden Antioxidantien in Mengen von 0,01-1 Gew.-% zugesetzt.

Verdickungsmittel und Strukturbildner sind anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiumstearate, und organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate z.B. Methylcellulose, Carboxymethylcellulose und deren Salze, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose 4000, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Polyacrylsäuren (Carbopole), Polyacrylate wie Polyethyl- und –methacrylate, Mischungen von mikronisierter Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose, polymere Kohlenhydrate wie zum Beispiel Xanthan, Alginate, Gummi-Arabicum, Polypeptide wie Gelatine, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole Stärkederivate, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid. Abmischungen dieser Substanzklassen können besonders vorteilhaft sein. Meist sind Mengen von 0,01-5 Gew.-% ausreichend, den benötigten Verdickungseffekt zu erzielen.

pH-Wert regulierende Substanzen sind pharmazeutisch übliche Säuren oder Basen. Zu den Basen zählen Alkali- oder Erdalkalihydroxyde (z. B. NaOH, KOH), basische Salze wie z.B. Ammoniumchlorid, basische Aminosäuren wie z.B. Arginin, Cholin, Meglumin, Ethanolamine oder auch Puffer wie z.B. Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Citronensäure- oder Phosphatpuffer. Zu den Säuren gehören z.B. Salzsäure, Essig-, Wein-, Citronen-, Milch-, Bernstein-, Adipin-, Methansulfon-, Octan-, Linolensäure, Gluconolacton sowie saure Aminosäuren wie z.B. die Asparaginsäure.

Als **Entschäumer** kommen bevorzugt solche auf Silikon-Basis in Frage, beispielsweise Dimeticon oder Simeticon. Hier sind oft bereits sehr geringe Mengen von 0,001-0,01 Gew.-% wirksam.

Der Einsatz von **wassermischbaren Lösungsmitteln** in der wässrigen Phase der Dispersionsformulierung kann sinnvoll sein, um zum Beispiel die Sättigungskonzentration des Aktivstoffs in der kontinuierlichen Phase auf einen erforderlichen Wert einzustellen. Die Zusätze

müssen jedoch mit Sorgfalt gewählt und in der Konzentration begrenzt werden, da die Lösemittel und Kosolventien die Integrität der Mikropartikel nicht kompromittieren und die Wirkstoffe nicht in größeren Mengen aus den Mikropartikeln herauslösen dürfen. Falls wassermischbare Lösemittel zugesetzt werden, finden bevorzugt Einsatzmengen von 5-30 Gew.-% Verwendung. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Frage: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Alkohole, wie z. B. einwertige Alkanole (z. B. Ethanol oder n-Butanol), mehrwertige Alkohole, wie Glykole (z. B. Ethylenglykol, Propylenglykol, Tetraglycol/Glycofurol), Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Glycerin; aromatisch substituierte Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol; Ester wie Essigester, Butylacetat, Ether wie Alkylenglykolalkylether (z. B. Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether); Ketone wie Aceton, Methylethylketon; Glycerinformal, Solketal (2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan), N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylisosorbit, Lauroglykol, Propylencarbonat, Dimethylformamid, sowie Gemische der genannten Lösungsmittel.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen, flüssigen Formulierungen werden die gewünschten Bestandteile in entsprechenden Mengen miteinander vermischt, z.B. durch den Einsatz konventioneller Rührkessel oder anderer geeigneter Geräte. Falls die Inhaltsstoffe es erfordern, kann unter Schutzatmosphäre oder anderen Methoden des Sauerstoffausschlusses gearbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Mikropartikel, appliziert als wässrige Dispersionsformulierung, adsorbieren auf Grund ihrer positiven Oberflächenladung schnell und bevorzugt auf den negativ geladenen Oberflächen der Tierhaare und bleiben wegen der besonderen Eigenschaften der erfindungsgemäß verwendeten kationischen Polyacrylate über Tage und Wochen auf dem Fell des Tieres haften. Der Wirkstoff kann über diesen gesamten Zeitraum hinweg aus den Mikropartikeln freigesetzt werden und so seine behandelnde oder schützende Wirkung über einen längeren Zeitraum hinweg entfalten. Durch das Anhaften der Mikropartikel auf den Tierhaaren wird der direkte Kontakt mit der Haut weitgehend vermieden und die hautreizende Wirkung vieler Wirkstoffe kommt nicht zum Tragen. Ferner werden durch die geringe Größe der Mikropartikel die optischen und haptischen Eigenschaften des Felles nicht beeinträchtigt. Ein weiterer Vorteil der Erfindung ist, dass Mikropartikel, die unterschiedliche Wirkstoffe enthalten, in einer Dispersionsformulierung gemischt werden können, so dass ansonsten chemisch unverträgliche Wirkstoffe in einer Formulierung gemeinsam appliziert werden können.

Die Applikation der Partikel auf dem Fell erfolgt aus einer wässrigen Suspension zum Beispiel als Spray-, Spot-on-, Pour-on-, Pumpspray-, Aerosol-Spray- oder als Wipe-on-Formulierung. Als Wipe-on Formulierung wird eine Darreichungsform bezeichnet, bei der die Formulierung –

vorteilhaft mit einem geeigneten Applikator – über das Fell des Tieres verstrichen oder in das Fell eingearbeitet wird. Bevorzugt ist hier eine Pour-on und eine Wipe-on Formulierung oder eine Darreichung als Pumpspray. Dabei ist die Wipe-on Applikation als besonders bevorzugt zu nennen. Dazu wird anhand des Wirkstoffgehalts der Mikropartikel die benötigte Partikelmenge ermittelt. Über die Feststoffkonzentration in der Mikropartikel-Suspension wird das benötigte Applikationsvolumen errechnet. Für ein vereinfachtes Auftragen wird der wässrigen Dispersion ein Tensid hinzugefügt (z.B. Tween 20, 0,01 %). So ist eine bessere Benetzbarkeit des Fells möglich. Die Formulierung wird entweder aufgesprüht oder in das Fell eingerieben. Dazu werden geeignete Applikatoren verwendet.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen eignen sich zur vorzugsweise zur äußerlichen Anwendung bei Tieren vorzugsweise bei Warmblütern wie z. B. Vögel oder insbesondere Säugetiere. Dies können Haus- und Nutztiere sowie Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytiere sein.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, sowie insbesondere Rinder, Pferde, Schafe, Schweine.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde, Katzen und Pferde.

Insbesondere hervorgehoben sei die Anwendung bei Katze, Hund oder Pferd.

Anwendung am Tier schließt erfindungsgemäß auch die Anwendung beim Menschen ein.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Verwendung und Wirkspektrum der erfindungsgemäßen Partikel und der Mittel, die diese enthalten, hängt letzten Endes vom dem enthaltenen Aktivstoff bzw. von den enthaltenen Aktivstoffen ab; die jeweiligen Wirkspektren und Einsatzgebiete sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Partikel und ihre Formulierungen zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren, insbesondere von Ektoparasiten eingesetzt. Als Parasiten seien Insekten, wie z. B. Flöhe, Läuse, Mücken, Fliegen etc. und Spinnentiere, wie z. B. von Zecken und Milben genannt. Besonders hervorgehoben sei die Verwendung gegen Flöhe und Zecken.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern:

Beispiele

Beispiel 1

Die Herstellung der Partikel wird mit Hilfe des Emulsion Evaporation Verfahrens durchgeführt. Die Zusammensetzung der Partikel ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1 Einsatzstoffe

Einsatzstoffe	Menge
Wasser demin.	160 ml
Dichlormethan	40 ml
PMMA	3,70 g
Eudragit® RS 100	0,74 g
Flumethrin	0,88 g

Flumethrin, PMMA (Terez® PMMA 5003, Ter Hell Plastics GmbH, Mw = 94000 g/mol) und Eudragit® RS 100 (Mw = ~ 30000 g/mol; Evonik Industries AG) werden in der organischen Phase (Dichlormethan) gelöst. Mit Hilfe des Ultra Turrax® (T25, IKA® Werke GmbH & Co. KG) wird die organische Phase durch langsame Zugabe in der wässrigen Phase dispergiert (9500 rpm, 2 min.). So wird eine stabile Emulsion erhalten, die dann mit Hilfe eines Hochdruckhomogenisators (Microfluidizer M110Y, Microfluidics, bei 500 bar Durchflussdruck) intensiver homogenisiert wird. Durch leichtes Erwärmen (max. 60 °C) unter Rühren mit Magnetrührer wird die organische Phase entzogen. Die gelösten Bestandteile härten aus und eine Partikelsuspension wird erhalten. Diese kann mit Hilfe einer Rührzelle (Millipore Solvent-resistant Stirred Cell, for 47 mm membranes, Cat No XFUF04701; Millipore GmbH) und geeigneten Filtern (Pall Ultipor N66 / 0,2 µm, Cat No NRG047100; Pall Corporation) filtriert und anschließenden Waschschritten mit Wasser aufgereinigt werden. Danach werden die Partikel charakterisiert:

a) Partikelgrößenanalyse mittels Laserbeugung (Mastersizer® 2000, Malvern Instruments Ltd.) und Rasterelektronenmikroskopie (Sirion 100T, Fa. FEI Company). Ergebnisse siehe Tabelle 2, Fig. 1 und Fig. 2.

Tabelle 2 Partikelgrößen und analytisch bestimmter Wirkstoffgehalt

Probe	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]	Wirkstoffgehalt [%]
12-PMMA	0,18	0,61	0,89	1,03	15,0

b) Wirkstoffgehalt

Der Wirkstoffgehalt wird mit einer HPLC Analyse ermittelt. Hierbei ergibt sich für die Partikel ein Wirkstoffgehalt von 15,0 %.

c) Freisetzung

Die Formulierung wird auf dem Hundefell appliziert, wo die Partikel haften und den Wirkstoff freisetzen. Diese speziellen Freisetzungsbedingungen sind In Vitro schwerlich nach zu stellen. Daher wurde ein Freisetzungsmodell gewählt, welches verlässliche, reproduzierbare Ergebnisse liefert, jedoch lediglich einen Vergleich verschiedener Formulierungen zulässt, da es die komplexen Freisetzungsparameter In Vitro nicht widerspiegeln kann. Als geeignet zeigte sich eine Methanol-Wasser-Mischung im Verhältnis 70/30. Dieses Freisetzungsmedium löst die Partikel weder auf noch quellen sie.

Für den Freisetzungsversuch werden die Partikel in 5 ml Freisetzungsmedium dispergiert und bei Raumtemperatur kontinuierlich über einen Zeitraum von sieben Tagen geschüttelt (Stufe 7, waagerechte Probenanordnung; Multi Wrist® Shaker, Lab-Line Instruments).

Die Freisetzung beginnt mit einem Burst-Effekt von ~ 10 %. Danach wird der Wirkstoff gleichmäßig freigesetzt. In der logarithmischen Darstellung wird eine Gerade mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0{,}9557$ erhalten. Die Freisetzungskurve zeigt, dass nach sieben Tagen (168 h) ca. 45 % des enthaltenen Wirkstoffs freigesetzt wird (Fig. 3)

d) Glasübergangstemperatur

Mit Hilfe der DSC Analyse lässt sich zeigen wie homogen die Partikel aufgebaut sind. Im Fall einer Inhomogenität wären mehrere thermische Reaktionen sichtbar. Sind die Partikelbestandteile von genügender Kompatibilität sollte lediglich eine endotherme Reaktion zu beobachten sein. In diesem Fall handelt es sich um einen Glasübergang. Zudem erweisen sich der Emulgator Eudragit® RS 100 (erste Kurve, Tg_{Onset} = 41 °C) und der Wirkstoff (nicht aufgeführt, da Tg nicht messbar) als Weichmacher, da sie den Glasübergang der wirkstoffbeladenen Partikel (vierte Kurve, Tg_{Onset} = 65 °C) im Vergleich zu den Placebopartikeln (dritte Kurve, Tg_{Onset} = 92 °C) und zum reinen Polymer (zweite Kurve, Tg_{Onset} = 105 °C) senken (Fig. 4).

Die Messung wurde in einem offenen, 40 µl Aluminium Tiegel durchgeführt (DSC 822^e, STAR^e SW 9.20, Mettler Toledo GmbH). Dazu wird die Probe in Temperaturschritten von 10 K/min von 20 °C auf 200 °C erhitzt. In der gleichen Weise wird die Probe von 200 °C auf 20 °C gekühlt und dann nochmals erhitzt.

Beispiel 2

Eine weitere Optimierungs- oder Modifizierungsmöglichkeit besteht in der Auswahl des eingesetzten Matrixpolymers. Das verwendete PMMA kann mit einem weiteren Polymer versetzt werden. So wird wie in Herstellungsvorschrift aus Beispiel 1 verfahren, das Matrixpolymer wird jedoch mit Polystyrol (Mw = ~ 265800 g/mol; PS 158, BASF) versetzt. So sind Abmischungen von 90/10, 80/20 oder auch 60/40 von PMMA und Polystyrol möglich (siehe Tabelle 3). Um eine Mischbarkeit der beiden Polymere zu zeigen, werden Placebo Partikel hergestellt. Eine dieser Formulierungen wird unter Zusatz des Wirkstoffs Flumethrin wiederholt. Der Wirkstoff kann problemlos eingearbeitet werden.

Tabelle 3 Einsatzstoffe

Einsatzstoffe	**Menge a) 90/10**	**Menge b) 80/20**	**Menge c) 60/40**	**Menge d) 80/20** mit Wirkstoff
Wasser demin.	80 ml	80 ml	80 ml	80 ml
Dichlormethan	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml
PMMA	1,68 g	1,49 g	1,12 g	1,49 g
Polystrol (PS158; BASF)	0,19 g	0,37 g	0,75 g	0,37 g
Eudragit® RS 100	0,33 g	0,33 g	0,33 g	0,33 g
Flumethrin	-	-	-	0,38 g

Die sich aus den Formulierungen ergebenden Partikel werden auf ihre Größenverteilung und die Glasübergangstemperatur hin untersucht. Zum Vergleich werden die Glasübergangstemperaturen der reinen Polymere mit aufgenommen (Tabelle 4).

Tabelle 4 Partikelgrößen und Glasübergangstemperatur

Probe	Tg [°C]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA/PS 90/10	93,35	0,49	0,75	0,98	1,11
PMMA/PS 80/20	90,99	0,54	0,77	0,97	1,09
PMMA/PS 60/40	89,88	0,45	0,82	1,19	1,41
PMMA/PS 80/20 mit Flumethrin	71,06	0,37	0,72	1,07	1,28
PS	85,40				
PMMA	102,91				

Fig. 5 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Placebo Partikel mit der Abmischung PMMA/PS 60/40.

Beispiel 3

Die Herstellung der Partikel erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, lediglich das organische Lösungsmittel Dichlormethan wird durch ein anderes Lösemittel ersetzt. Zum Lösen der Partikelbestandteile wird in diesem Beispiel Ethylacetat verwendet. Daten zur Formulierung liegen einmal mit und einmal ohne Wirkstoff (WS) vor.

Tabelle 5 Einsatzstoffe

Einsatzstoffe	Menge a) ohne WS	Menge b) mit WS
Wasser demin.	80 ml	80 ml
Ethylacetat	20 ml	20 ml
PMMA	1,85 g	1,85 g
Eudragit® RS 100	0,33 g	0,33 g
Flumethrin	-	0,38 g

Im weiteren Verlauf des Versuchs wird gleich verfahren, jedoch muss die Emulsion zum Verdampfen des Lösemittels auf 75 °C erhitzt werden. Die Partikelgrößenverteilung ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6 Partikelgrößenverteilung

Formulierung	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
a) ohne WS	0,26	0,55	0,95	1,31
b) mit WS	0,45	0,77	1,08	1,26

Eine Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme zeigt Fig. 6.

Beispiel 4

Die Mikropartikel werden nach der Herstellungsvorschrift aus Beispiel 1 hergestellt. Die Zusammensetzung ist Tabelle 7 zu entnehmen. Als Matrixpolymer werden Polymethylmethacrylate verschiedener Molgewichte (Mw = 2000 bis 600000 Da) verwendet. Auch wird der Wirkstoff Flumethrin gegen ein Aryl-Pyrrolidin Derivat N-[[4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-propenamide (CAS-Nr.: 1221692-86-9) ausgetauscht. Auch dieser Wirkstoff lässt sich problemlos in die Mikropartikel einarbeiten.

Tabelle 7 Einsatzstoffe

Einsatzstoffe	Menge
Wasser demin.	160 ml
Dichlormethan	40 ml
PMMA (Mw = 2000 – 600000 Da)	3,70 g
Eudragit® RS 100	0,65 g
Aryl-Pyrrolidin Derivat	0,77 g

Tabelle 8 zeigt die erhaltenen Partikelgrößenverteilungen und die Glasübergangstemperaturen.

Tabelle 8 Partikelgrößenverteilung und Glasübergangstemperatur

Formulierung mit Matrixpolymer	Tg [°C]	Wirkstoff-gehalt [%]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA Mw 2000	58	14,9	0,19	0,84	1,41	1,97
PMMA Mw 12000	79	14,6	0,31	0,73	1,28	1,71
PMMA Mw 80000	86	15,5	0,18	0,67	0,97	1,12
PMMA Mw 600000	92	13,0	1,09	2,23	3,38	4,08

Die DSC Analysen zeigt Fig. 7 (Methode wie in Beispiel 1 beschrieben).

Mit steigendem Molgewicht ist eine Steigerung der Glasübergangstemperatur zu beobachten.

Beispiel 5

Der Einsatz von Weichmachern kann ebenfalls dazu genutzt werden, die Eigenschaften der Partikel zu modifizieren. Dabei erfolgt die Herstellung wie in Beispiel 1 beschrieben. Der Weichmacher wird mit in der organischen Phase gelöst. Die Zusammensetzung von Formulierungen mit zunehmendem Gehalt an Weichmachern ist nachstehender Tabelle zu entnehmen. In diesem Fall handelt es sich bei dem Weichmacher um Benzylbenzoat, das in der Veterinärmedizin auch als Lösungsmittel bei parenteralen Injektionsformulierungen Verwendung findet.

Tabelle 9 Einsatzstoffe von Formulierungen verschiedener Weichmacher Konzentration

Einsatzstoffe	Menge a) 10 %	Menge b) 20 %	Menge c) 30 %
Wasser demin.	80 ml	80 ml	80 ml
Dichlormethan	20 ml	20 ml	20 ml
PMMA	1,85 g	1,85 g	1,85 g
Eudragit® RS 100	0,33 g	0,33 g	0,33 g
Benzylbenzoat	0,24 g	0,54 g	0,93 g

Der Weichmacher kann in verschiedenen Konzentrationen der Formulierung beigemischt werden. So kann die Glasübergangstemperatur variiert werden. Die sich aus der Weichmacherkonzentration ergebenden Glasübergangstemperaturen sind Tabelle 10 zu entnehmen, ebenso wie die Partikelgrößenverteilung.

Tabelle 10 Partikelgrößenverteilung und Glasübergangstemperaturen

Weichmacherantei l [%]	Tg [°C]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
10	69	1,01	1,51	1,94	2,18
20	46	1,00	1,50	1,92	2,17
30	26	0,96	1,44	1,85	2,08

Als Weichmacher können ebenso folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Tributylacetylcitrat, Triethylcitrat, Hexamoll® (BASF). Auch diese führen bei steigender Konzentration zu einer Abnahme der Glasübergangstemperatur.

Beispiel 6

Neben der Verkapselung von Insektiziden können auch Repellentien verkapselt werden wie der Wirkstoff Icaridin. Die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs muss jedoch berücksichtigt werden. So wird wie in Beispiel 1 verfahren, aber zusätzlich die Wasserphase mit Wirkstoff gesättigt. Die Zusammensetzung ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 11 Einsatzstoffe

Einsatzstoffe	Menge
Wasser demin.	160 ml
Dichlormethan	40 ml
PMMA	3,70 g
Eudragit® RS 100	0,74 g
Icaridin	0,88 g
Icaridin (zur Sättigung der Wasserphase)	2 g

Die Partikelbestandteile werden in der organischen Phase gelöst. Die wässrige Phase wird mit dem Wirkstoff gesättigt. Die organische Phase wird in der wässrigen Phase mit Hilfe des Ultra Turrax® (9500 rpm, 2 min) dispergiert. Das Lösungsmittel wird durch Erhitzen (45 C) und Rühren mit Magnetrührer entzogen und die Partikelsuspension anschließend mit Wasser gewaschen, abfiltriert und getrocknet. Die Partikelgrößenverteilung enthält Tabelle 12.

Tabelle 12 Partikelgrößenverteilung

Probe	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA-Icaridin	0,85	1,31	1,72	1,95

Die erhaltenen Partikel zeigt Fig. 8.

Beispiel 7

Als weiterer repellierender Wirkstoff kann DEET (N,N-Diethyl-m-toluamid) verkapselt werden. Die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs muss berücksichtigt werden, um eine erfolgreiche Verkapselung zu gewährleisten. Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 6 beschrieben, wobei auch hier die Wasserphase mit Wirkstoff gesättigt wird. Die Partikelgrößenverteilung enthält Tabelle 13.

Tabelle 13 Partikelgrößenverteilung

Probe	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA-DEET	0,39	0,70	0,95	1,09

Beispiel 8

Das Verhältnis der organischen zur wässrigen Phase wurde variiert und zugunsten der organischen Phase optimiert. So ist bei gleichbleibender PMMA Menge bezogen auf die nicht-wässrige Phase eine Erhöhung der erhaltenen Partikelmenge möglich. Die Herstellung der Partikel erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Neben verschiedenen Placeboformulierungen werden auch Verumpartikel generiert. Die Zusammensetzung der einzelnen Formulierungen ist Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14 Einsatzstoffe

Einsatzstoffe	Formulierung						
	1	2	3	4	5	6	7
Wasser demin.	80 ml	70 ml	60 ml	70 ml	60 ml	80 ml	60 ml
Dichlormethan	20 ml	20 ml	20 ml	30 ml	40 ml	20 ml	40 ml
PMMA	1,86 g	1,86 g	1,86 g	2,79 g	3,72 g	1,86 g	3,72 g
Eudragit® RS 100	0,37 g	0,37 g	0,37 g	0,56 g	0,74 g	0,37 g	0,74 g
Flumethrin	-	-	-	-	-	0,39 g	0,79 g

Für die wirkstoffhaltigen Formulierungen ergeben sich für die Partikelgröße folgende Größenverteilungen (Tabelle 15).

Tabelle 15 Partikelgrößenverteilung

Formulierung	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
1	1,21	1,99	2,72	3,14
2	1,16	1,85	2,46	2,82
3	1,18	1,87	2,49	2,86
4	1,17	1,86	2,48	2,85
5	1,17	1,80	2,34	2,66
6	0,39	0,74	1,01	1,17
7	0,65	1,10	1,53	1,79

Biologisches Beispiel

Die im Labor erarbeitete Formulierung (Beispiel 1) wird in einem In Vivo Versuch getestet. Hierzu stehen für Formulierung und Kontrollgruppe je drei Hunde der Rasse Beagle zur Verfügung. Getestet werden die Mikropartikel in einer Spray-Formulierung, die 66 mg verkapselten Wirkstoff in 30 ml wässriger Dispersion enthält und auf den Hund gesprüht wird.

Der Versuchsformulierung werden Fluoreszenzpartikel zugesetzt, die die gleiche Zusammensetzung wie die Verumpartikel haben, es wird lediglich der Wirkstoff gegen einen Fluoreszenzfarbstoff (Uvitex® OB) ausgetauscht. Diese haben keine Wirkung und dienen lediglich einer schnellen und einfachen Visualisierung der Partikel auf dem Fell. So kann mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops überprüft werden, ob sich noch Partikel auf dem Fell befinden.

Der durchgeführte In Vitro versucht umfasst neun Hunde der Rasse Beagle, sowohl weiblich als auch männlich. Die Tiere sind 21-30 Monate alt und wiegen zwischen 8,8 und 15,5 kg. Die Identifizierung findet über die Ohr Tattoo Nummern statt. Die Hunde sind ohne klinischen Befund, in einem gesunden Zustand und an die Haltungsbedingungen, wie sie während des Versuchs herrschen, gewöhnt. Kommt es zu unerwarteten Reaktionen auf die Versuchsformulierung oder erkrankt ein Tier aus einem anderen Grund, so wird es aus der Studie herausgenommen. Gehalten werden die Hunde in Einzelkäfigen, um Kreuzreaktionen zu vermeiden. Die Hunde werden nach einem gefertigten Schema mit je 25 weiblichen und 25 männlichen Zecken der Gattung *Rhipicephalus sanguineus* (braune Hundezecke) bestückt. Um ein besseres Beißen der Zecken zu gewährleisten, werden die Hunde zu diesem Zweck narkotisiert. Der Zeitplan der Studie ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 16 Zeitplan des Vorgehens im Tierversuch

Woche	Studientag	Aktivität
0	-2	- physische Überprüfung zur Aufnahme - Wiegen der Hunde
	-1	- Infestation mit Zecken
	0	- Zeckenzählung vor Behandlung - Einteilung der Hunde in Behandlungs- und Kontrollgruppe - Behandlung - klin. Überprüfung (vorher, 2 und 4 h nach Behandlung
	1	- klin. Überprüfung
	2	- klin. Überprüfung - Zeckenzählung
1	5	- Infestation mit Zecken
	7	- detaillierte generelle Gesundheitsüberwachung - Zeckenzählung
2	12	- Infestation mit Zecken
	14	- detaillierte generelle Gesundheitsüberwachung - Zeckenzählung
3	21	- Infestation mit Zecken
	23	- detaillierte generelle Gesundheitsüberwachung - Zeckenzählung
6	40	- Infestation mit Zecken
	42	- detaillierte generelle Gesundheitsüberwachung - Zeckenzählung
7	48	- Infestation mit Zecken
	50	- detaillierte generelle Gesundheitsüberwachung - Zeckenzählung
9	61	- Infestation mit Zecken
	63	- detaillierte generelle Gesundheitsüberwachung - Zeckenzählung

24 h vor Behandlungsbeginn (Studientag = Study Day = SD -1) werden die Zecken auf die Hunde gesetzt. Kurz vor Beginn des Versuchs (SD 0) werden die auf dem Hund verbliebenen Zecken gezählt und die Zahl notiert. Eine Einteilung der Tiere in Behandlungs- und Kontrollgruppe wird nach der Anzahl der auf den Hunden befindlichen Zecken vorgenommen. In jeder Gruppe sollen bei Versuchsbeginn ungefähr gleich viele Zecken vorliegen, um möglichst gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen. Die Hunde in der Behandlungsgruppe werden mit der Versuchsformulierung am gesamten Körper gleichmäßig eingesprüht. Die Kontrollgruppe wird nicht behandelt. Aus

Sicherheitsgründen werden die Hunde 2 und 4 h nach der Applikation auf ihren Gesundheitszustand untersucht. Die Auszählung und Entfernung der noch am Hund befindlichen, lebenden Zecken findet 48 h nach Auftrag der Formulierung statt. Eine Überprüfung der Wirksamkeit erfolgt an SD 2, 7, 23, 50, 63. An den Studientagen SD 2, 7, 14 und 42 werden den Hunden Haarproben entnommen (ca. 100 mg/Probe), die analytisch auf den Wirkstoff Flumethrin untersucht werden. Um eine repräsentative Aussage über den Verbleib von Flumethrinpartikeln auf dem Hund treffen zu können, werden die Fellproben an verschiedenen Körperstellen entnommen. Einzelne Haare werden mikroskopisch untersucht. Im Fluoreszenzmikroskop werden die Placebo Partikel sichtbar, die mit dem Fluoreszenzfarbstoff Uvitex® OB beladen sind. Im Verlauf des Versuchs sinkt die Partikelzahl auf dem Hundehaar, die über elektrostatische Wechselwirkungen auf dem Fell haften. Die fluoreszierenden Partikel haben lediglich eine Indikatorfunktion. Die Verumpartikel können bei dieser Darstellungsweise nicht abgebildet werden.

Die mikroskopischen Aufnahmen dienen einer anschaulichen Darstellungsweise und einer schnellen und einfachen Überprüfung von Partikeln auf dem Haar. Zusätzlich werden die Proben analytisch aufgearbeitet. Dazu werden die Fellproben mit 5 ml Acetonitril überschichtet. Über Nacht wird so der Wirkstoff Flumethrin aus den auf dem Fell verbliebenen Partikeln extrahiert. Ein Teil des Acetonitrils wird filtriert und mittels HPLC-Analyse aufgearbeitet. Die Ergebnisse zeigt Fig. 9.

Aus den Zeckenzahlen auf dem Hund werden das geometrische Mittel und die Effizienz wie folgt berechnet.

$$\bar{x}_{geom} = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 \ldots\ldots \cdot x_n} \qquad \textbf{(Gl. 1)}$$

$$Effizienz \quad \% = \frac{N_2 - N_1}{N_2} \cdot 100 \qquad \textbf{(Gl. 2)}$$

N1 *Geometrisches Mittel der Zeckenzählung der Verumgruppe*
N2 *Geometrisches Mittel der Zeckenzählung der Kontrollgruppe*

Die Anzahl der ausgezählten Zecken an den jeweiligen Studientagen für die einzelnen Hunde (Dog ID = Hunde Identifikationsnummer; die letzten vier Ziffern der Ohrtätowierung) zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17 Ergebnisse des Tierversuchs

Study Group	Dog ID	Zeckenzahlen					
		SD 0	SD 2	SD 7	SD 23	SD 50	SD 63
12-PMMA 15,0 % Flumethrin	4641	20	4	1	2	1	7
	6520	14	4	3	5	0	6
	8918	19	6	0	2	1	17
	geom. Mittel		4,6	1	2,8	0,6	9
	Effizienz		71,2	89,8	72,3	93,2	24,3
Kontroll-gruppe unbehandelt	6231	10	10	2	4	9	6
	4596	18	25	37	14	12	27
	4586	20	16	10	17	6	10
	geom. Mittel		15,9	9,8	10,1	8,7	11,9

SD 0 ist der Tag an dem die Hunde mit der Partikelformulierung eingesprüht werden. An SD 2 werden die noch auf dem Hund befindlichen Zecken ausgezählt. Im weiteren Verlauf des Versuchs kommt es zu weiteren Infestationen der Hunde mit Zecken und einer Auszählung dieser nach 48 h. Ein erneutes Einsprühen der Hunde mit der Versuchsformulierung erfolgt nicht. Die relativ hohen Schwankungen der Effizienz zwischen den Studientagen erklären sich aus der Zahl der verwendeten Versuchstiere und aus der bekannt hohen Varianz biologischer Versuche. Trotzdem zeigt Tabelle 17 deutlich, dass bis SD 50 eine gute Wirksamkeit gegen Zecken festzustellen ist. Die Wirkung lässt erst zwischen SD 50 und 63 deutlich nach. Somit kann mit der erfindungsgemäßen Formulierung des Beispiels 1 eine Wirkungsdauer von 7 Wochen gegen Zecken erreicht werden

Abbildungsverzeichnis:

Fig. 1: Partikelgrößenanalyse in Wasser, Auswertung nach Fraunhofer Beugung

Fig. 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Partikel 12-PMMA

Fig. 3: Freisetzung Flumethrin aus PMMA Partikeln

Fig. 4: DSC Analyse

Fig. 5: PMMA/PS 60/40

Fig. 6: Placebo – Partikel aus Ethylacetat hergestellt

Fig. 7: DSC Analyse

Fig. 8: PMMA Partikel mit Icaridin beladen

Fig. 9: Änderung des Flumethringehalts auf dem Fell im Verlauf des Versuchs

Patentansprüche

1. Partikel mit einer Partikelgröße d(v,90) von maximal 10 µm enthaltend

   a) ein ungeladenes Polyacrylat und

   b) ein kationisches Polyacrylat, das positiv geladene funktionelle Gruppen trägt,

   wobei die Partikel

   c) einen oder mehrere Aktivstoffe enthalten und

   d) optional weitere Polymere, Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten können.

2. Partikel gemäß Anspruch 1 mit einer Partikelgröße von d(v,90) von 0,1-3 µm.

3. Partikel gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 worin das kationische Polyacrylat b) ein quaternisiertes Dialkylaminoalkylmethacrylat-Copolymer ist.

4. Partikel gemäß Anspruch 3, worin das kationische Polyacrylat b) ein Copolymer aus Acrylsäure(methyl,ethyl)estern, Methacrylsäure(methyl,ethyl)estern und mit Monochlormethan quaternisierten Dimethylamminoethylestern der Methacrylsäure ist (bekannt unter den Handelsnamen Eudragit RS oder Eudragit RL).

5. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, worin das ungeladene Polyacrylat a) Polymethylmethacrylat ist.

6. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Mischungsverhältnis des ungeladenen Polyacrylats a) zu dem kationischen Polyacrylat b) 5:95 m/m bis 95:5 m/m, bevorzugt 70:30 m/m bis 95:5 m/m , besonders bevorzugt 80:20 m/m bis 90:10 m/m beträgt.

7. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend, bezogen auf die Masse der Partikel, 0,1 – 50 Gew.-%, bevorzugt 1 – 20 Gew.-% , besonders bevorzugt 5 - 15 Gew.-% Aktivstoff.

8. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das ungeladene Polyacrylat ein gewichtsmittleres Molgewicht von 1000 g/mol bis zu 1.000.000 g/mol, vorzugsweise 20.000 bis 600.000g/mol, besonders bevorzugt 50.000 – 150.000 g/mol aufweist.

9. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend 0,1-50 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse der Partikel eines oder mehrerer weiterer Polymere, bevorzugt Polystyrol.

10. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend einen oder mehrere Weichmacher, Tenside, Kosolventien, wobei deren summierter Anteil bezogen auf die Gesamtmasse der Mikropartikel 0,1 – 40 Gew.-% , bevorzugt 5 - 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 5-20 Gew.-% beträgt.

11. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend als Aktivstoff Flumethrin..

12. Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend als Aktivstoff ein Repellens, bevorzugt Icaridin oder N,N-Diethyl-m-toluamid.

13. Verfahren zur Herstellung der Partikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, mit den folgenden Schritten:

(i) Herstellung einer Lösung der Bestandteile a) bis d) in einem nicht oder nur in geringem Maße mit Wasser mischbaren Lösemittel oder Lösemittelgemisch (1),

(ii) Dispergierung der Lösung (i) in einer wässrigen Phase, optional enthaltend Zusatzstoffe und Lösemittel oder Lösemittelgemisch (1) bis zur Sättigung, zur Erzeugung einer feinen, stabilen Emulsion,

(iii) Entfernung des Lösemittels oder Lösemittelgemischs (1) aus den Emulsionströpfchen durch

- I) Verdampfung ("Solvent Evaporation" Verfahren) unter Erhalt einer wässrigen Suspension oder

- II) Sprühtrocknung unter Erhalt eines trockenen Pulvers.

14. Mittel enthaltend Partikel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.

15. Verwendung der Partikel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung von Mitteln zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren.

Aktivstoffhaltige Partikel auf Polyacrylat-Basis

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue aktivstoffhaltige Partikel auf Polyacrylat-Basis, die an Haare binden, sowie die Verwendung dieser Partikel zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die Veterinärmedizin.

BHC 10 8001

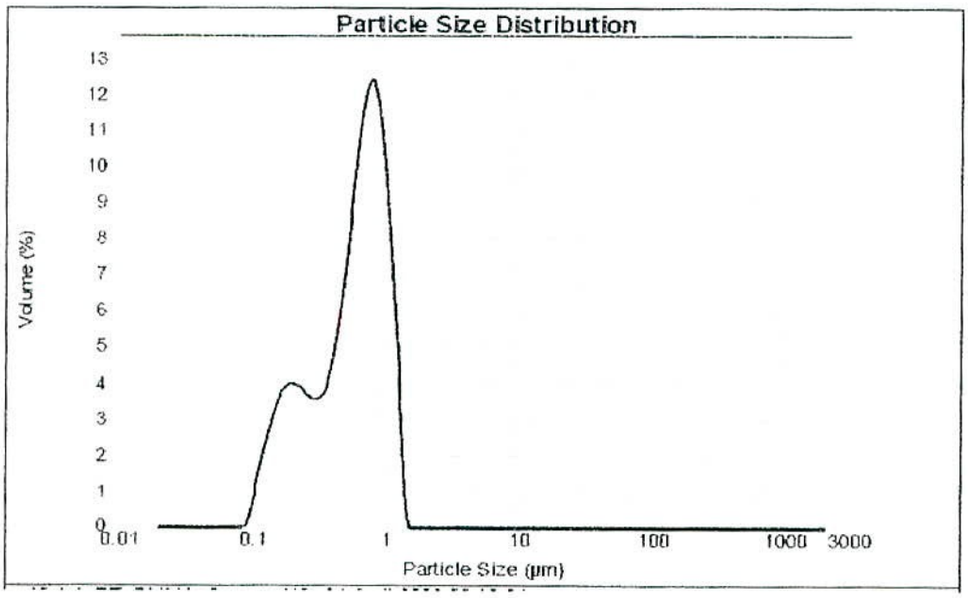


Fig. 1

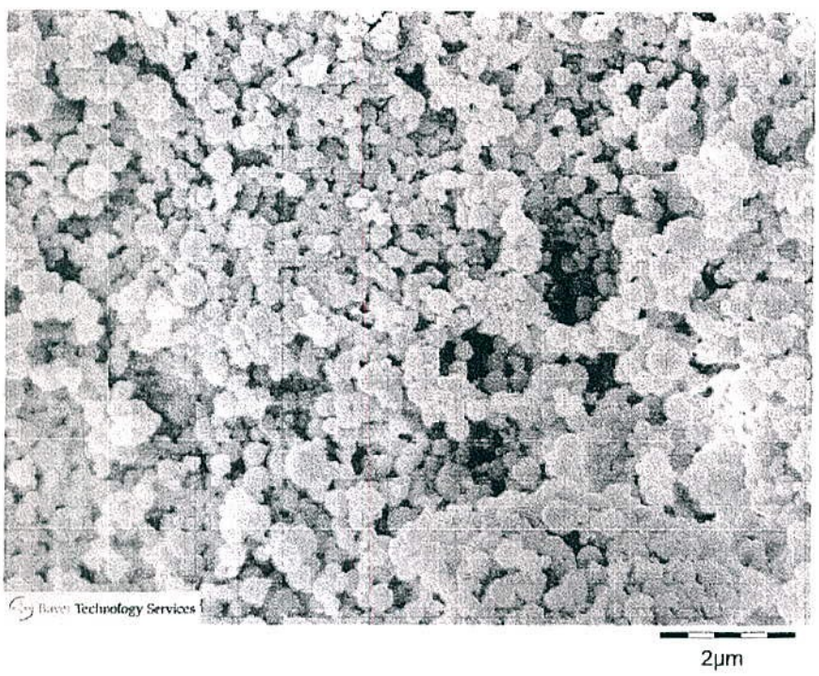


Fig. 2

BHC 10 8001

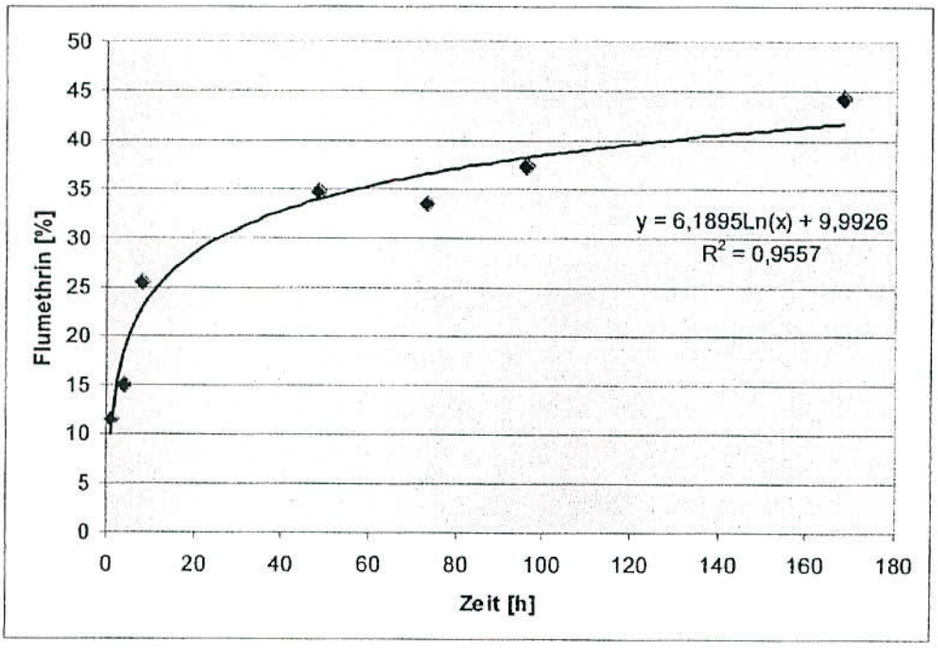


Fig. 3

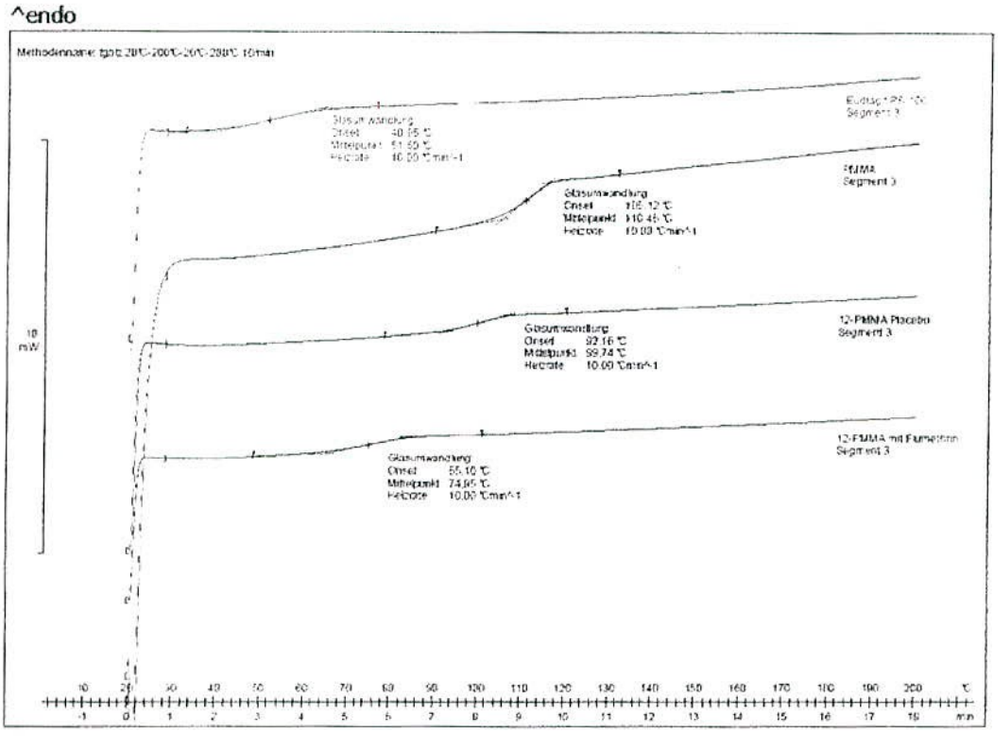


Fig. 4

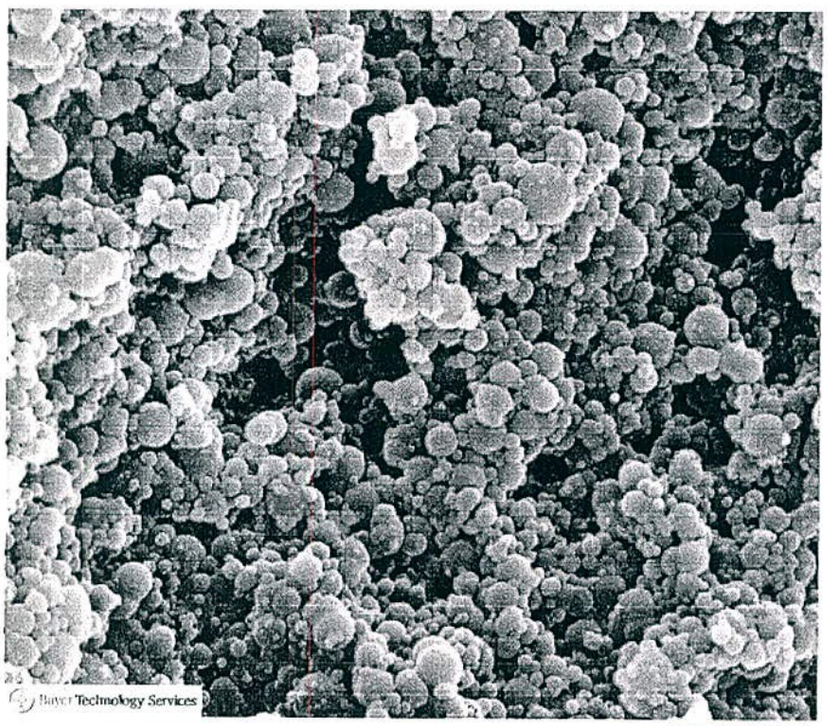

Bayer Technology Services
2µm

Fig. 5

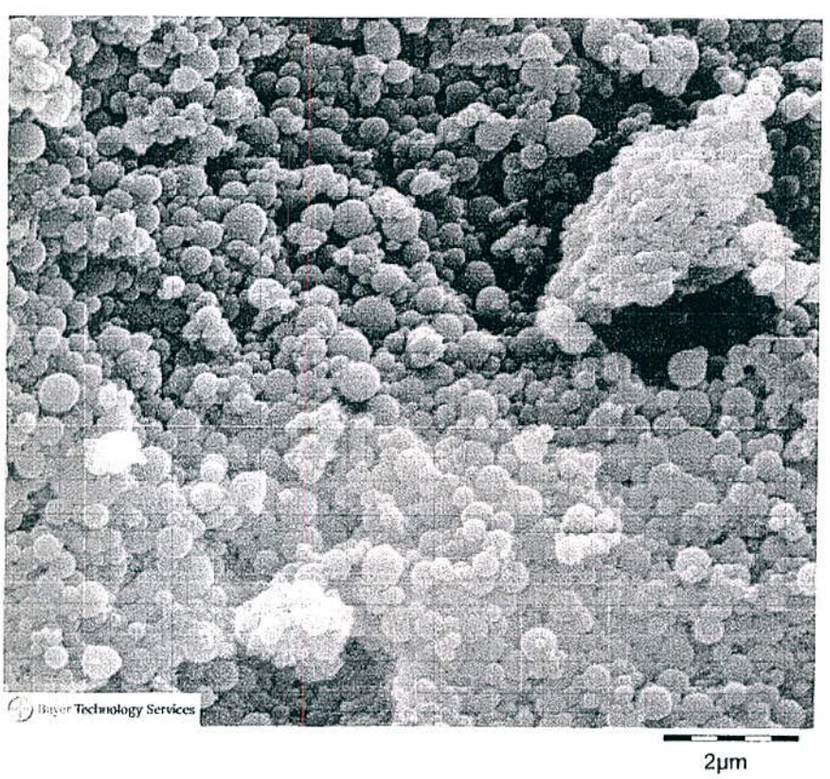

Bayer Technology Services
2µm

Fig. 6

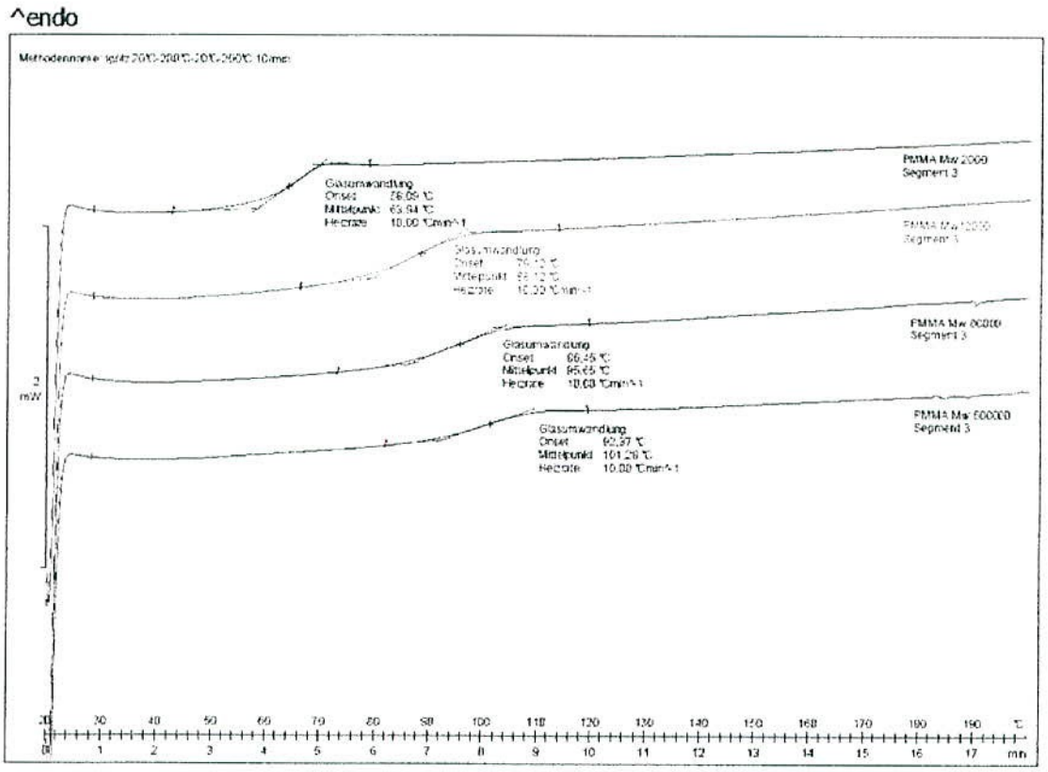

^endo
PMMA Mw 2000
Segment 3
PMMA Mw 80000
Segment 3
PMMA Mw 600000
Segment 3
mW
°C
min

Fig. 7

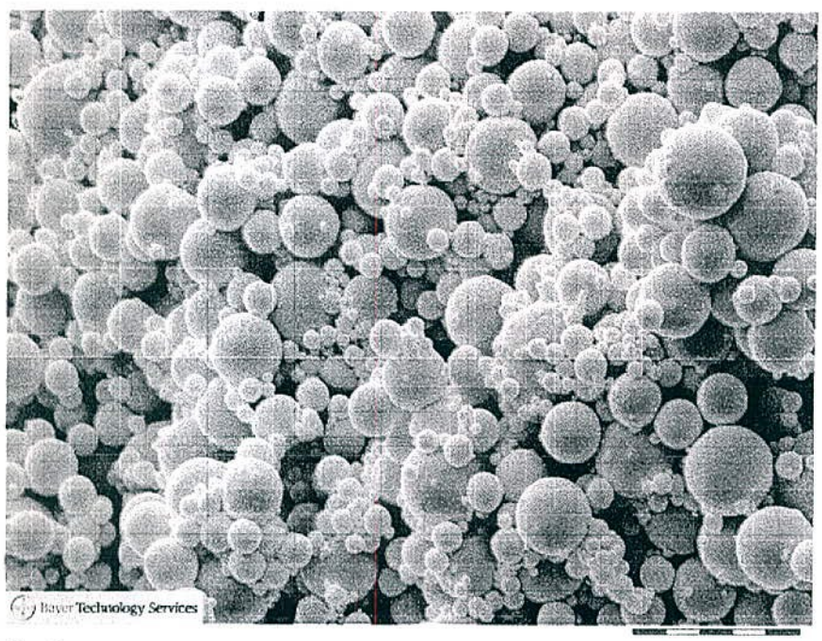

Bayer Technology Services
5µm

Fig. 8

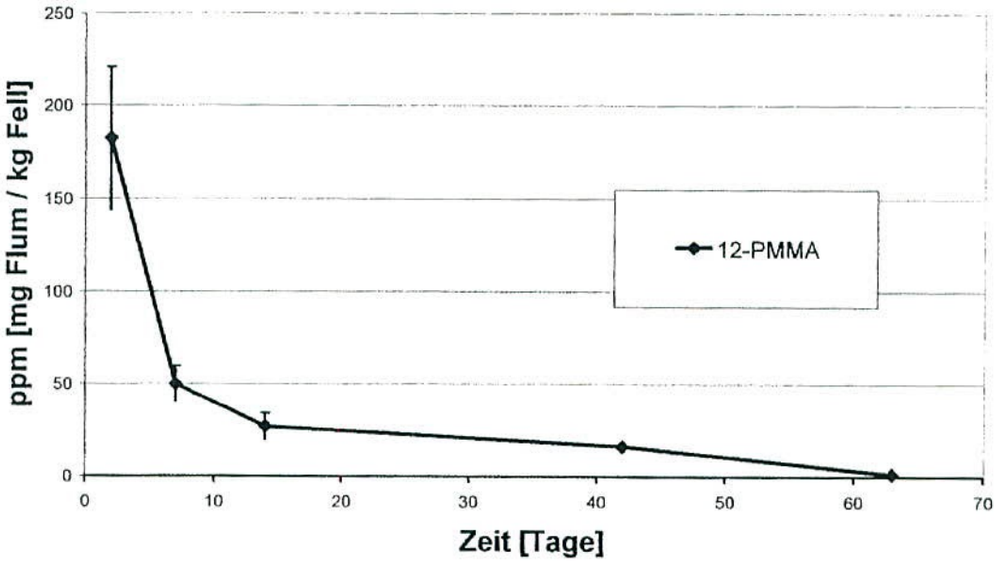

250
200
150
100
50
0
ppm [mg Flum / kg Fell]
0
10
20
30
40
50
60
70
Zeit [Tage]
12-PMMA

Fig. 9

130

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 January 2013 (31.01.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/014127 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 25/24 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
A61Q 17/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/064424

(22) International Filing Date:
23 July 2012 (23.07.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11175537.7 27 July 2011 (27.07.2011) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HOFMANN, Stefan** [DE/DE]; Seidenweberstr. 7, 40764 Langenfeld (DE). **SELBACH, Claudia** [DE/DE]; Stumpf 28, 42929 Wermelskirchen (DE). **KRÜDEWAGEN, Eva, Maria** [DE/DE]; Opladener Str. 117, 40789 Monheim (DE). **STANNECK, Dorothee** [DE/DE]; Sonnenstr. 20, 42655 Solingen (DE).

(74) Agent: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

[Continued on next page]

(54) **Title**: POLYACRYLATE-BASED ACTIVE COMPOUND-COMPRISING PARTICLES

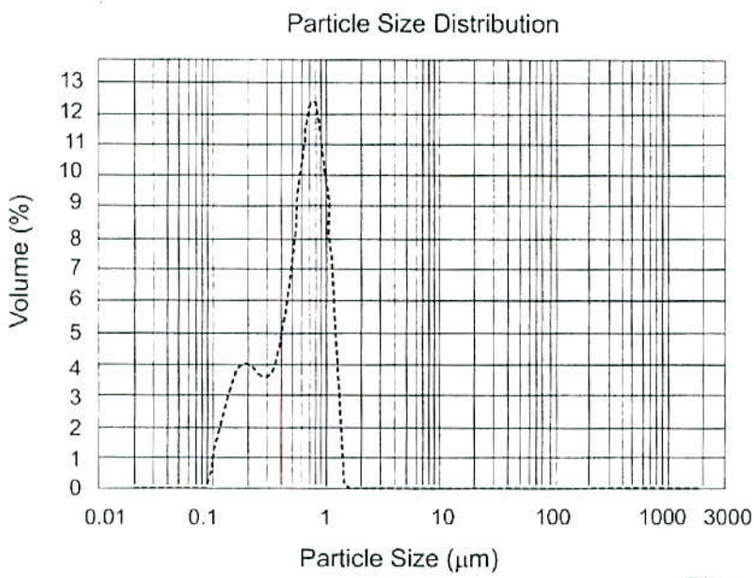


Fig. 1

(57) **Abstract**: The invention relates to novel polyacrylate-based active compound-comprising particles which bind to hair, and to the use of these particles for preparing medicaments, in particular for veterinary medicine. The particles comprise uncharged and cationic polyacrylate and are at most 10 um big.

WO 2013/014127 A1

WO 2013/014127 A1

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

Polyacrylate-based active compound-comprising particles

The invention relates to novel polyacrylate-based active compound-comprising particles which bind to hair, and to the use of these particles for preparing medicaments, in particular for veterinary medicine.

In the context of the present invention, the term active compound is to be understood hereinbelow as meaning both the classic pharmaceutical and insecticidally active compounds and any form of beneficial agent in animal husbandry.

The external application of active compounds is an administration form which is preferred in veterinary medicine and is used in particular for formulations of active compounds for protection against ectoparasites, but also of transdermally effective active compounds and active compounds which moderate the behaviour of the animals treated, or else that of interacting animals. For this purpose, use is frequently made of spot-on or wipe-on formulations, where the active compound is applied in liquid form or else as a spray into or onto the coat or the skin of the animals. In most cases, the duration of action of such formulations is limited to a few days or weeks, in the case of repellent active compounds in some cases to a few hours. In many cases, the active compounds, or components of the formulation, may also cause skin irritation or extensive local inflammation. Accordingly, it is advantageous to provide administration forms

- which allow a longer duration of action to be achieved
- which cause little, if any, skin irritation
- which are easy to manufacture
- and which have no adverse effect on the functional or haptic properties of animal coat or animal skin.

We have now found that it is possible to achieve this in cationic active compound-comprising microcapsules of a small size which are applied to the skin or the hair of the animal treated and which release the active compound in a controlled and delayed manner.

The delayed release of active compounds from uncharged and charged microparticles applied to hair or the skin is well known in the field of application of cosmetics or skin care products. In these fields of application, the microparticles themselves are also capable of influencing the properties of the hairs. However, a relatively long application in the range of days or weeks has not been described in these fields of application, and in addition, it is not the object of these applications.

In pharmaceutical applications, the encapsulation of active compounds in cationic microparticles is also known and described. Here, use is frequently made of quaternized dimethylaminoethyl methacrylate copolymers (for example polymers from Evonik Industries having the trade name "Eudragit® RS, RL"). However, these microparticles are mainly used for oral administration forms in pharmacy and having a size in the order of > 30 µm to 1000 µm, are too big for application on animal hair. Moreover, the methods described for the preparation do not yield microparticles having a size of an order suitable for the application according to the invention. The use of quaternized dimethylaminoethyl methacrylate both in hair care products and in transdermal therapeutic systems is known. However, in these cases the polymers are not used in combination with microparticles.

Skin irritation by active compounds can be avoided in principle by applying the active compounds in spray form, dissolved in a solvent, to the coat of the animal. This application, too, is known to the person skilled in the art and described in the literature. However, in general this does not achieve any prolonged action.

Hereinbelow, the prior art is described in more detail using selected examples. However, none of the methods and technologies listed can achieve the advantage of the present invention

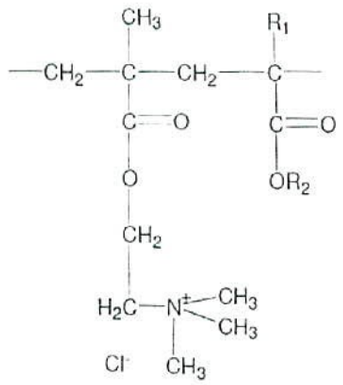
- microparticles for the delayed release of active compounds, sufficiently small for adhering to hair,
- prolonged adhesion to hair by covering the surface of the microparticles with cationic polymers,
- no negative effect on the functional and haptic properties of the hair,

and

- simple manufacture via an emulsion process.

Water-insoluble cationic polymers of the quaternized dimethylaminoethyl methacrylate copolymer type are used as film-formers in coatings of tablets and granules to control and delay the decomposition of the tablets and the release of active compound in a pH-independent manner (Evonik Industries: Eudragit® Application Guidelines, 10th Edition, Darmstadt, Germany; Evonik Industries AG, 2008).

For the purpose of the present invention, quaternized dimethylaminoethyl methacrylate copolymers are preferably understood as meaning a group of water-insoluble polymers known under the trade name Eudragit® RS or Eudragit® RL from Evonik (as at 2011). These are copolymers of acrylic acid and methacrylic acid having a low proportion of quaternized ammonium groups. (Chemical names: poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) having a copolymerization ratio of 1:2:0.1, CAS number: 33434 – 24 – 1, trade name Eudragit® RS, described in Ph. Eur. as ammonio methacylate copolymer, type B; and poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) having a copolymerization ratio of 1:2:0.2, CAS number: 33434 – 24 – 1, trade name Eudragit® RL, described in Ph. Eur. as ammonio methacyrlate copolymer, type A). They can be employed as aqueous dispersion (Eudragit® RS, RL 30D) or as granules (Eudragit® RS, RL PO):



R_1 = H, CH_3
R_2 = CH_3, C_2H_5

General structural formula of copolymers of the "Eudragit® RL, RS" type

The manufacturer states the mean molecular weight of Eudragit® type RS, RL as a weight average value of M_w = 30 000 g/mol (Eudragit® RS) and M_w = 31 000 g/mol (Eudragit® RL); the glass transition temperature is stated as 65°C (Eudragit® RS) and 70°C (Eudragit® RL). (Evonik Industries: Eudragit Application Guidelines 10th Edition, Darmstadt, Germany: Evonik Industries AG, 2008).

It is known that cationic polymers adhere well to negatively charged interfaces such as hair and skin and are capable of forming films thereon. This principle is utilized for hair setting lotions and haircare products. Eudragit® is also used for this purpose. EP 1092417, for example, describes the use of cationic Eudragit® as a film-forming polymer which can be incorporated in finely dispersed form in shampoos and provides the hair with increased strength and improved hold. Additives mentioned are hair-cosmetic active compounds, such as vitamins, but no pharmaceutically active compounds. WO97/45012 describes the use of film-forming cationic polymers in formulations comprising ectoparasiticidally active compounds, specifically pyrethroids, which, by virtue of their affinity to hair, allow a longer-lasting attachment of the active compounds to the hair. Mention is made of cationic polymers of the polyquaternium type (Polyquat 10,28,11), cationic guar gum derivatives and also Eudragit RS. For one formulation, an ectoparasiticidal activity of

8 days is described. However, the cationic polymers mentioned in WO97/45012 are not capable of forming suitable microparticles for the purpose of the present invention. Accordingly, a duration of action of weeks, as can be achieved with the active compound-comprising microparticles of the present invention, is not demonstrated. Film-forming acrylate copolymers of the Eudragit® type are also used in dermal and transdermal therapeutic systems. JP 03-077820 illustrates the use of a liquid formulation of these polymers in a suitable solvent, preferably ethanol, which additionally comprises antibacterial or anti-inflammatory agents. Insect repellents as active compound are likewise mentioned. The formulations are applied to the skin as a liquid or as a spray. WO02/060417 claims the cationic methacrylate copolymers as adhesives or binders for transdermal therapeutic systems. The formulations comprise plasticizers and pharmaceutically active compounds. A further embodiment are dental applications on the oral mucosa or for the treatment of dental pockets. US 5438076 and EP 0404558 described the use of Eudragit® L, RL or RS in alcoholic solution together with antibacterially active compounds and plasticizers. A longer lasting release of the active compounds from the films adhering to the mucosa is noticed. The reduced solubility of the polymer materials in water is another advantage, since removal by saliva is delayed, but biological degradation is still ensured. JP 63-130541 describes a similar process in which the Eudragit® together with antibacterially active compound and hydrophilic polymers (cellulose ether, PVP) is dissolved in polyhydric alcohols and the active compound is released longer from the films formed, compared to preparations without cationic polymer. In such systems, the term "long-lasting release/application" always refers to a period in the range from hours to a few days. The time periods required for the application according to the invention cannot be achieved in this manner.

In principle, microparticles adhering to hair or skin are capable of releasing the active compounds comprised therein over a relatively long period of time. However, the problem of achieving a relatively long adherence of the microparticles to the hairs has to be overcome. Since hairs have a negative surface charge, it is feasible to promote adherence by a) making the particles cationic or b) alternatively providing the hairs with cationic coatings to bind the negatively charged microparticles to hairs in this manner.

Procedure b) is shown in WO01/87243. This describes the use of PTFE microparticles in hair care products whose adherence to hairs was improved by adding cationic polymers to the preparation. The publication mentions cationized dialkylmethacrylamides. These PTFE particles improve hair properties. A similar process is utilized in WO97/38667. Microparticles consisting of polystyrene, PMMA and other polymers having a diameter of 0.2-1 µm are applied to hair. Cationization of the particles is carried out using cationic polymers or cationic surfactants which are either used as matrix polymer or mixed into the formulations as an additive. The particles serve to improve hair gloss. However, a long-lasting adherence for weeks is not achieved and not described. These systems likewise do not serve for the application of active compounds.

Alternatively, anionic microparticles may be coated with cationic polymers. US 5753264 describes the preparation of preemulsions of an oil phase comprising the active compound (oils which act as a repellent to lice, vitamins) with anionic surfactants in aqueous solution and the subsequent formation of a polymer coat by coacervation with chitosan from an acidic aqueous solution by pH shift. Subsequent crosslinking leads to cationically charged, very fine microparticles < 10 µm. These microparticles can be applied to human hair. In an in vitro test, a repelling action for one week is demonstrated. However, a longer duration of action of the encapsulated emulsions compared to the emulsions applied in unencapsulated form is not demonstrated. US 0142828 shows that active compounds, preferably perfumes, but also insect repellents, can be introduced into microparticles of urea/melamine formaldehyde resins by forming an aqueous primary emulsion and subsequent polycondensation. Mentioned as an alternative are complex coacervates of gelatine or polyacrylate polymers. In a second step, these microparticles are then coated with the cationic polymer. Cationized starch, guar gum, polysiloxanes can be used for this purpose, but polyesters are also mentioned. These cationized capsules of a diameter of 2-15 µm can be applied to hair and release the contents. It is demonstrated that, compared to non-cationized capsules, substantially more active compound can be applied to the hair and released. FR 2801811 describes a similar process where the charge of microcapsules comprising negatively charged active compounds is changed by applying a cationic polymer (polyquaternium types), thus allowing the microcapsules to be applied to negatively charged textile fibres or hairs. However,

these applications do not mention the use of quaternized dimethylaminoethyl methacrylate copolymers (Eudragit® RS, RL).

However, the processes mentioned require several process steps to generate the cationic microcapsules, and they are therefore unsuitable for a simple industrial preparation. Moreover, the cationic polymers used have to be water-soluble. Eudragit® RS/RL are water-insoluble and therefore unsuitable for the techniques described herein.

The aim of other process developments is to provide the microcapsules themselves during preparation with a cationic surface charge. WO01/35933 describes the production of microcapsules where the material to be encapsulated (for example vitamins) together with the coating polymer is dissolved in an organic solvent which has to be partially soluble in water (in most cases ethyl acetate). The preferred coating polymer is PMMA. This solution is dispersed in an aqueous phase which comprises an emulsifier and has been saturated with the organic solvent. From the emulsion, the solvent is removed by solvent extraction, resulting in the formation of microparticles having a size of 3-300 µm. However, the microcapsules do not carry any charge. The application WO01/35933 therefore describes a process alternative where the coating polymer used is Eudragit® RS PO, which is applied to the primary particles in a second step. In this manner, the microparticles are provided with a cationic surface charge. An advantage which is emphasized is that the process does not require any chlorinated hydrocarbons as solvent. However, the process described has a substantial disadvantage in that the solvent extraction process requires a large excess of aqueous phase. Thus, the dispersions obtained comprise, for example, only 0.2% or 0.4% solid, requiring concentration or drying steps. In contrast, the preparation procedure described in the present invention allows a one-pot process. The proportion by volume of the polymer phase can be adjusted variably such that, after removal of the organic solvent, a dispersion is formed which can be filled into containers or applied directly, if appropriate after addition of further formulation components. The microcapsules of WO01/35933 can be applied according to the invention to skin or hair; however, having the size mentioned, they are unsuitable for long-lasting applications on hair. The examples of WO01/35933 describe particle sizes of a diameter of 40 - 100 µm. With hair having a diameter of 50 - 120 µm,

depending on the hair type, it is obvious that such particles are too big and unsuitable for long-lasting adherence on animal hair. Moreover, the particles obtained are visible to the naked eye and thus change the visual appearance of the animal coat. In contrast, using the preparation process in accordance with the present invention, the suitable and preferred particle sizes in the range of 0.1 – 3 µm can be achieved easily. Furthermore, to form the preemulsion, an external emulsifier is required in the outer aqueous phase. The substances dissolved in the oil phase are not capable of self-emulsifying action.

EP 1407753 and EP 1407754 describe a process where copolymers of polyacrylamide and acrylic acid are dispersed together with melamine-formaldehyde resins in aqueous solution. Perfume oils are introduced into this solution. An increase in temperature initiates polycondensation around the oil droplets. By addition of cationic polymer during the reaction phase, this is incorporated into the outer layer of the microparticles. Explicitly mentioned is the necessity of the chemical compatibility of the polycondensate with the material of the capsule wall. These cationic microparticles can then be applied to textiles or incorporated into shampoos for use on hair and skin. In a general manner, polyesters are mentioned as examples of cationic polymer groups. However, Eudragit® types are not described. WO02060399 states that cationic hair care products or cationic polymers, for example polyethyleneimine, are melted together with active compounds and a hydrophobic matrix polymer. This melt is emulsified in a surfactant-comprising aqueous solution and cooled. The cationic microparticles have a size of 0.1 – 0.5 µm and are incorporated into shampoos. The particles adhere on hair, the ingredients being released over a period of several hours. In contrast, EP 0369741 describes cationized porous microparticles having a diameter of preferably 10 – 40 µm whose pores can absorb hair care substances, sunscreens, perfume oils or insect repellents. A degree of loading of 5 – 65% is stated. The positive charge promotes adsorption on keratinic materials. The description mentions the possible use of methacrylates as copolymer. However, the preparation process is complicated. Including polymerization of the suspension, a plurality of washing steps for generating the porous structure, cationization by protonation of the particle surfaces and loading with the active compound, at least four steps are required. Moreover, it has not been

demonstrated that the particles adhere to the hair for long.

Alternatively, WO98/28399 describes the suspension polymerization as a suitable method for generating polymer particles having a diameter of 10 – 150 µm, the polymer particles consisting of hydrophobic methacrylic esters, optionally copolymerized with other monomers, such as styrene. For the copolymerization, use is furthermore made of cationic monomers, preferably cationized (quaternized) dimethylaminoethyl methacrylates (component of Eudragit®) and crosslinking monomers. In this manner, the microparticles are provided with their cationic surface charge. The suspension polymerization is carried out in the presence of a polymerization stabilizer. Preference is given to using polyvinyl alcohol or cellulose esters. For their part, these hydroxyl group-containing polymers may also have cationic monomer units. The stabilizer is incorporated into the wall of the microparticle during particle formation. In this manner, the microparticles are provided with functional surfaces consisting of quaternary alkylammonium units and hydroxyl groups. The proportion of this polymer in the microparticles may be from 1 to 25%. According to the invention, this functionalization enhances adherence to fibres, even keratinic material (wool fibres). Preferably, these particles are then loaded with active compounds in the dynamic swelling process. Insecticides, insect repellents, perfumes, pheromones and other active compounds are mentioned. However, alternatively the active compound may also be incorporated during polymerization into the microparticles formed. The dispersions formed are virtually free of agglomerates and release the active compound on the fibre over a period of several days. However, this application does not describe applications on hair. In any case, the particles are too large for this purpose. Moreover, this process additionally requires a complicated polymerization step and optionally subsequent loading with active compound. Release over a period of several weeks has likewise not been demonstrated. The required free-radical polymerization may have a negative effect on the stability of many active compounds.

In contrast, it is obvious that the embodiment according to the invention represents a more simple method and leads directly to the active compound-loaded, cationically charged microparticles of a suitable dimension of 0.1 – 10 µm (preferably

0.1 - 3 µm). Moreover, the particles may comprise various proportions of Eudragit® types.

In principle, the solvent evaporation process for generating active compound-comprising microparticles of quaternized dimethylaminoethyl methacrylate copolymers (trade name Eudragit® RS, RL) is part of the prior art and has been described sufficiently. However, these processes have been applied and optimized for developing oral microcapsules with a prolonged release of the active compound. Here, active compound and Eudragit® polymers are dissolved in organic solvent and dispersed into an aqueous phase or an oil phase. The aqueous phase comprises emulsifiers, preferably polyvinyl alcohol or anionic or non-ionic surfactants. If an oil phase, for example paraffin oil, is used, use is frequently made of stearates. After removal of the solvent under reduced pressure – it is also possible to employ the solvent shift process – the microparticles remain in the dispersion. In most cases, the size is in the range of 10 – 1000 µm. As an example of such a process, IL 73597 may be mentioned. Here, the organic solvent used is tetrahydrofuran (THF). In WO92/01443, Eudragit® S 100 and Eudragit® RS 100 are dissolved together with preferably basic active compound in methylene chloride as solvent, and preferably dispersed in mineral oil comprising magnesium stearate. After evaporation of the solvent, the microparticles are finely divided in the dispersion. The particles have a size in the order of 0 – 150 µm, with < 50 µm being preferred. The release of active compound is delayed and approximately independent of the pH of the environment. Drug Development and Industrial Pharmacy 16(13), 2057-2075 (1990) describes how nifedipine is dissolved in methylene chloride together with the polymers Eudragit® RS and RL. With the aid of a blade agitator, this solution is dispersed in the aqueous phase (emulsifier polyvinyl alcohol), and the solvent is evaporated. The size of the particles depends on the stirring speed, the proportion of polymer, the proportion of emulsifier, the viscosity of the oil phase, etc. There are numerous publications on this subject. Journal of Controlled Release, 16, 311-318 (1991) investigates the effect of the emulsifiers in the aqueous phase on release of encapsulated 5-aminosalicylic acid (solid dispersion in the CH_2Cl_2 phase). In the literature references mentioned, in most cases customary stirrer apparatuses are used

to generate the emulsion. These applications and publications state that an emulsifier dissolved in the aqueous phase is necessary to prepare the emulsion and thus the microparticles.

Further examples from the extensive literature which may be mentioned are:

- Eudragit® RS and RL (acrylic resin) microcapsules as pH insensitive and sustained release preparations of Ketoprofen; Goto S. et al.; J. Microencpasulation 3(4), 1986, 293-304

- Evaluation of the sustained release properties of Eudragit® RS, RL and S (acrylic resins) microcapsules containing Ketoprofen beagle dogs; Goto S. et al., J. Microencapsulation 5(4), 1988, 343-360

- A novel method for preparation of Eudragit® RL microcapsules; Satturwar P.M. et al., J. Microencapsulation 19(4), 2002, 407-413

However, all these processes lead to microparticles which are too big for application to hair. Also, these publications do not demonstrate that these particles bind to surfaces for long periods. Furthermore, to prepare the emulsions an emulsifier is required in the outer aqueous phase. Self-emulsifying effects of the Eudragit® polymer types are not described and do not come into effect in the processes mentioned above.

A totally different method of attaching active compound particles to animal hair is described in WO09/056280. Here, functional antibodies are employed. The microparticles are functionalized on the surface by carboxyl groups. Through these groups, the antibodies are, in a multistep process, attached chemically to the microparticles. These antibodies have variable domains capable of specifically binding to the hairs of various species. However, owing to the requirement to attach the antibodies chemically to the surface and to maintain functionality for periods of times required by the applications, this process is likewise to be considered as complicated and expensive.

According to the invention, functional antibodies for mediating binding of the

microparticles on animal hair are not required.

Thus, none of the methods and technologies listed can achieve the advantage of the present invention – a) the generation of microparticles for the delayed release of active compounds after adherence to hair, b) provision of a long-lasting adherence to hair by covering the surface of the microparticles with cationic polymers, c) sufficiently small size of the microparticles, such that there is no negative effect on hair properties, and d) simple preparation of the microparticles via an emulsion process.

Accordingly, it was an object of the invention to develop administration forms for topical applications in medicine, preferably veterinary medicine, which can meet the following complex demand profile:

a) being able to release active compounds slowly over a period of several days or weeks,
b) being able to substantially avoid skin irritation,
c) having no negative effect on functional and haptic properties of coat or skin and
d) at the same time being easy to produce.

This object is achieved according to the invention. The invention relates to:

1. Particles having a particle size d(v,90) of at most 10 µm comprising
   a) an uncharged polyacrylate and
   b) a cationic polyacrylate which carries positively charged functional groups,

   where the particles
   c) comprise one or more active compounds and
   d) may optionally comprise further polymers, auxiliaries or additives.

2. Particles according to item 1 having a particle size d(v,90) of 0.1-3 µm.

3. Particles according to item 1 or 2 in which the cationic polyacrylate b) is a quaternized dialkylaminoalkyl methacrylate copolymer.

4. Particles according to item 3 in which the cationic polyacrylate b) is a copolymer of (methyl, ethyl) acrylates, (methyl, ethyl) methacrylates and monochloromethane-quaternized dimethylaminoethyl esters of methacrylic acid (known under the trade name Eudragit RS or Eudragit RL).

5. Particles according to any of the preceding items in which the uncharged polyacrylate a) is poly(methyl methacrylate).

6. Particles according to any of the preceding items in which the mixing ratio of the uncharged polyacrylate a) to the cationic polyacrylate b) is from 5:95 (w/w) to 95:5 (w/w), preferably from 70:30 (w/w) to 95:5 (w/w), particularly preferably from 80:20 (w/w) to 90:10 (w/w).

7. Particles according to any of the preceding items comprising, based on the mass of the particles, 0.1 – 50% by weight, preferably 1 – 20% by weight, particularly preferably 5 – 15% by weight, of active compound.

8. Particles according to any of the preceding items where the uncharged polyacrylate has a weight average molecular weight of from 1000 g/mol to 1 000 000 g/mol, preferably from 20 000 to 600 000 g/mol, particularly preferably 50 000 – 150 000 g/mol.

9. Particles according to any of the preceding items comprising 0.1 – 50% by weight based on the total mass of the particles of one or more further polymers, preferably polystyrene.

10. Particles according to any of the preceding items comprising one or more plasticizers, surfactants, cosolvents, their sum, based on the total mass of the microparticles, being 0.1 – 40% by weight, preferably 5 – 30% by weight, particularly preferably 5 – 20% by weight.

11. Particles according to any of the preceding items comprising, as active compound, flumethrin.

12. Particles according to any of the preceding items comprising, as active compound, a repellent, preferably icaridin or N,N-diethyl-m-toluamide.

13. Particles according to any of the preceding items, comprising, as active compound, an arylpyrrolidine, preferably N-[[4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]propenamide (CAS No.: 1221692-86-9).

14. Process for preparing the particles according to any of the preceding items, comprising the following steps:

(i) preparing a solution of components a) to d) in a solvent or solvent mixture (1) poorly miscible with water, if at all,

(ii) dispersing the solution (i) in an aqueous phase optionally comprising additives and solvent or solvent mixture (1) to saturation, to obtain a fine, stable emulsion,

(iii) removing the solvent or solvent mixture (1) from the emulsion droplets by

- I) evaporation (solvent evaporation process), to obtain an aqueous suspension, or

- II) spray drying, to obtain a dry powder.

15. Composition comprising particles according to any of items 1 to 13.

16. Composition according to item 15, where the particles are dispersed in a dispersion medium.

17. Use of the particles according to any of items 1 to 13 for preparing compositions for controlling parasites on animals.

18. Use of the compositions according to item 15 or 16 for repelling arthropods on animals.

19. Composition according to item 15 or 16 for use for controlling parasites on animals.

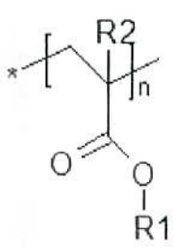
20. Composition according to item 15 or 16 for use for repelling arthropods on animals.

The particles according to the invention have a particle size d(v,90) < 10 µm, preferably d(v,90) < 5 µm, particularly preferably d(v,90) < 3 µm, measured by laser diffraction using a Malvern Mastersizer® 2000. Preferably, the size of the particles according to the invention is at least d(v,90) > 0.1 µm, particularly preferably d(v,90) > 0.3 µm, particularly preferably d(v,90) > 0.5 µm. Unless indicated otherwise, all particle sizes are d(v,90) values measured by laser diffraction (Malvern Mastersizer® 2000). d(v,90) is to be understood as meaning a volume-based particle size distribution where 90% of all particles have a dimension smaller than or equal to this value. The terms d(v,50), d(v,10) etc. are to be understood correspondingly. The measurement is carried out by the laser diffraction method using the Mastersizer® 2000 instrument (dispersing unit Hydro 2000G) from Malvern and the Fraunhofer diffraction evaluation mode, since the refractive indices of the active compound particles are not known. Here, a suitable amount of the sample solution is, with stirring, pre-dispersed in 2-3 ml of a dispersing medium (water or 0.1% aqueous dioctyl sodium sulphosuccinate solution). With stirring (300 rpm) and pumping (900 rpm), the dispersion is then transferred to the dispersing unit of the instrument and measured. The evaluation software states the particle size as d(v,0.5), d(v,0.9), etc., values.

The charged and uncharged polyacrylates form a matrix for the embedded active compound.

Uncharged polymers – in some publications and applications also referred to as

neutral polymers – or uncharged polyacrylates are to be understood generally as polymers and specifically as polyacrylates which, in the sense of the Brönsted acid/base terminology, do not contain any groups which can be protonated or deprotonated in aqueous systems. In addition, it also refers to all polymers and specifically polyacrylates which contain no permanently anionic or cationic groups and therefore retain their charge state in acidic or basic aqueous solution. As a result, they are insoluble in water, a further essential property of the uncharged polyacrylates used for the purpose of the invention. Accordingly, the microparticles formed therefrom remain intact in water and in the microclimate of the animal coat, and they are also not swellable to any measurable extent. In this manner only, the active compounds comprised in the microparticles can be released in a delayed and controlled manner by diffusion. For the definition above, it is immaterial whether the uncharged polyacrylates comprise, for example owing to the production method, very small proportions of charged, protonatable or deprotonatable groups. In the case of acrylic or methacrylic esters, for example, it is possible that they may comprise small proportions of non-esterified carboxyl groups. These can be considered as a kind of unwanted "contamination", and they are not to be taken into account when assessing whether a polyacrylate is "uncharged" for the purpose of the invention. Uncharged polyacrylates for the purpose of the invention are not only polymers of acrylic esters (polyacrylates in the narrower sense of the word), but also those of derivatives of the acrylic esters. The esters are preferably alkyl esters, the alkyl group preferably containing 1 to 4 carbons; very particular preference is given to methyl esters. The derivatives are in particular alkyl poly(alkyl)acrylates, where the alkyl substituent of the alkylacrylic acid and the alkyl group of the ester independently of one another may be alkyl having 1 to 4 carbon atoms; particular preference is in each case given to the methyl group. The alkyl poly(alkyl)acrylates are used with particular preference and can be represented by the following general formula:



R^1 = alkyl, preferably having 1 to 4 carbon atoms, in particular $-CH_3$

R^2 = alkyl, preferably having 1 to 4 carbon atoms, in particular $-CH_3$

A very particularly preferred uncharged polyacrylate for the matrix is methyl polymethacrylate (poly(methyl methacrylate), PMMA).

As uncharged polyacrylates for the matrix, it is also possible to use uncharged copolymers of the abovementioned uncharged polyacrylates, or mixtures of different uncharged polyacrylates.

The molar masses of the uncharged polyacrylates of the matrix, for example PMMA, may vary within wide limits. It is expedient to use molecular weights of M_w = 1000 g/mol to 1 000 000 g/mol (weight average). However, particularly suitable is a mean molecular weight range of 20 000 – 600 000 g/mol, and here, in turn, particularly preferably 50 000 – 150 000 g/mol. Polyacrylate polymers having a low molecular weight are particularly suitable for admixing in order to lower the glass transition temperature of the microparticles, or to generate particularly small microparticles of d(v,90) < 2 µm (to this end, use is preferably made of molecular weights M_w < 10 000 g/mol). As already stated above, the microparticles may optionally also comprise varying proportions of further uncharged alkyl polyalkyl acrylates.

In contrast, anionic polymers, specifically anionic polyacrylates, are not used for the purpose of the invention. Anionic polymers are to be understood as meaning polymers containing functional groups which can be deprotonated in the sense of a Brönsted acid in an aqueous environment and/or contain functional groups which are permanently negatively charged. A specific example which may be mentioned are Eudragit® S types. Such polymers are unsuitable, since they weaken, neutralize or even convert into the negative the positive surface charge of the microparticles, which would reduce the adherence of the microparticles to the positively charged hair surfaces.

The cationic polyacrylate carries positively charged functional groups and is

preferably a polyacrylate in the narrower sense of the word, a polymethacrylate or a copolymer derived therefrom. The alkyl group of the ester and, if appropriate, the alkyl substituent of the alkylacrylic acid denote independently of one another alkyl having 1 to 4 carbon atoms; particular preference is in each case given to the methyl group. The positively charged group is preferably attached via the ester group to the polyacrylate skeleton. Usually, an amino or ammonium group is attached via an alkyl chain having 1 to 4 carbon atoms, preferably an ethylene chain, to the oxygen of the ester group. The positively charged group is preferably a trialkylated and protonated or a tetraalkylated amino group, the alkyl groups independently of one another having 1 to 4 carbon atoms, preferably 1 or 2 carbon atoms. Very particular preference is given to cationic water-insoluble copolymers of dimethylaminoethyl methacrylate, (ethyl,methyl) acrylate and (ethyl,methyl) methacrylate having the trade name Eudragit® RS or RL (manufacturer and distribution: EVONIK Industries, as at 2011), in which the tertiary amino group is quaternized with methyl chloride (CAS No. 33434 – 24 – 1; the polymers of the Eudragit® RL and RS types have already been described in detail above). The cationic polyacrylates preferably have a weight-average molecular weight of from 20 000 to 40 000, preferably from 25 000 to 35 000. The cationic polyacrylate is a separate component of the particles according to the invention; it is not copolymerized with the uncharged polyacrylates of the matrix.

Surprisingly, such cationic polymers provide a property profile which, in combination with the uncharged polyacrylate matrix polymer(s), allows all four of the complex requirements a) to d) for the administration form to be achieved. The use of cationic polymers, in particular Eudragit® RS, RL, allows a simple preparation process which generates small microparticles having a cationic surface charge and which, from an aqueous formulation, can adhere efficiently to the negatively charged animal hair and are small enough, so that they don't effect negatively the optical or haptic properties of the coat after drying. Moreover, long-lasting adherence of the particles on the animal hair may also be achieved after drying. By combining various ratios of the different polymer types (matrix polymer and cationic polyacrylate), it is possible to modify the particle size and to achieve delayed, continuous and longer-lasting release of the active compound(s) from the particles. The proportion of

cationic polymer may be varied within wide limits of 5 – 95% by weight, preferably 5 - 30% by weight, but particularly preferably 10 – 20% by weight, based on the proportion of polymer.

The particles according to the invention may also be referred to as microcapsules in which the active compounds are stored or encapsulated. In the particles, the active compounds are dissolved in molecularly dispersed form or suspended in disperse form. Accordingly, the microparticles form an active compound reservoir. The polymer matrix may also comprise other polymers and additives. As a further characteristic of the invention, it may be mentioned that the cationic polyacrylate and also further additives are miscible with the matrix polymer(s). Further additives and polymers have to be chosen such that there is no phase separation within the polymer matrix of the particle. The proportion of the additives mentioned, such as, for example, further polymers or plasticizers, in the microparticles may be up to 40% in total, based on the total weight of the particles.

The **preparation of the particles** can take place by various processes. The particle properties according to the invention can be modified by the preparation process. Thus, **the solvent evaporation process** is the preferred process to obtain particles of the size according to the invention and a modified surface. There are many descriptions of this process in the literature, in different variations. Here, the components of the particles are dissolved in an organic solvent which is immiscible with water, and the solvent is then – in most cases with the aid of an emsulifier - dispersed in an aqueous phase, such that initially an emulsion is formed. By warming this emulsion, the organic phase is evaporated and the solvent base of the dissolved components is removed. By adjusting the temperature in a suitable manner, the solvents can be removed almost completely from the microparticles. The solids of the emulsion droplets remain in the form of microparticles. In this manner, the emulsion is converted into a suspension. If required, further formulation components may be added to this suspension. After bottling, the formulation obtained can be applied directly. Thus, the formulation can be prepared in one step (one-pot process). The particles may be purified and isolated by subsequent washing and filtration steps, if this is advantageous for the application.

In the case according to the invention, a cationic surface charge of the particles is required for later application. This is achieved by the cationic polyacrylate. Together with the matrix polymers, the active compound(s) and optionally additives, the cationic polyacrylate is dissolved in the oil phase. In the present invention, the volume ratio of the organic solvent with respect to the aqueous phase may be varied within wide ranges. Thus, volume ratios of from 10:90 to 50:50 (organic solvent: aqueous phase) are possible. Preference is given to proportions by volume of organic phase to aqueous phase of from 20:80 to 40:60, whereby, using suitable dispersing conditions – for example when using a high-performance dispersing apparatus and/or a high-pressure homogenizer – and variation of energy input the droplet size of the emulsion and thus ultimately the size of the microparticles may be varied. The organic solvent must be poorly miscible with the aqueous phase, if at all, and has to evaporate at temperatures below the boiling point of the water. These requirements can be met in particular by halogenated hydrocarbons and also by ethyl acetate. For the purpose of the invention, preference is given to dichloromethane, trichloromethane and ethyl acetate.

According to the invention, the cationic polyacrylate now acts as emulsifier. For example, the water-insoluble cationic Eudragit® RL(RS), which is preferably used, has, in the use according to the invention, in addition to compatibility with the matrix polymer, also remarkably good emulsifying properties, and it is therefore possible to generate particularly finely divided oil-in-water emulsion droplets. This is particularly surprising, since according to conventional teaching a suitable emulsifier has to be soluble mainly in the aqueous phase in order to generate oil-in-water emulsions. After removal of the solvent, the active compound-comprising microparticles are present in the form of an aqueous dispersion. The microparticles now also have a cationic surface charge. As a consequence, the microparticles, applied as an aqueous dispersion formulation, can now be bound preferably on the negatively charged surfaces of the animal hairs. The properties of the quaternized dimethylaminoethyl methacrylate copolymer of the Eudragit® RS, RL type result in a particularly good adherence to hair and ensure that the microparticles adhere to the dry animal hairs even long after the aqueous formulation base has dried off. This

avoids direct contact of the active compounds with the skin, and the skin-irritating action of some active compounds does not come into effect. In addition, during this period, the active compound is released from the microcapsules in a delayed manner. The release properties of the microparticles may additionally and in wide ranges be varied by further additives (for example plasticizers, addition of other polymer types, ratio matrix polymer/Eudragit®).

The high-performance dispersing apparatus used may be, for example, an Ultra Turrax® T25 from IKA Werke GmbH & Co. KG. A typical operating range during the preparation of the microparticles according to the invention is a number of revolutions of about 10 000 rpm with a period of application of 1 – 3 minutes. The high-pressure homogenizer used may be, for example, of type M110Y from Microfluidics. In the context of the present invention, the microparticles were, as standard, prepared using a pressure (flow pressure) of 500 bar and an interaction chamber pore size of 200 and 100 µm.

A further, less preferred process for preparing particles according to the invention is **spray drying**. To this end, the procedure of the emulsion evaporation method is adopted, and after dissolution, the particle components are converted into an emulsion. The latter may be atomized and dried using a two-fluid nozzle.

Less preferred, but also possible, is a subsequent loading of the particles by the **dynamic swelling process**. To this end, the placebo particles (i.e. particles according to the invention not yet comprising any active compounds) are dispersed in a suitable solvent. The solvent has to dissolve the active compound and swell the particles. Owing to this swelling process and driven by the establishment of a distribution equilibrium in favour of the organic polymer phase, it is possible for the active compound to diffuse into the particles. By slowly removing the solvent, the swelling of the particles recedes and the active compound remains in the microcapsules.

Preference is given to using **active compounds** which can be applied externally. Examples which may be mentioned are active compounds from the group of the insecticides, parasiticides, acaricides, fungicides, the repellents, dermatologically

active compounds or active compounds acting by modifying behaviour. Such active compounds modifying behaviour include, for example, pheromones or similar odourous substances associated with reproductive behaviour.

There are other systems suitable only for charged active compounds; however, the particles according to the invention are also suitable for uncharged active compounds. Thus, particles according to the invention comprising an uncharged active compound represent one embodiment of the present invention. "Uncharged active compounds" are active compounds which do not contain any permanently positively or negatively charged groups, i.e. which are neutral, and are present in this neutral uncharged form in the particles. If the compounds may be present in charged forms depending on the pH, "uncharged active compounds" are preferably considered to be those which, at pH 5-9, in particular pH 6-8, are present predominantly in a neutral uncharged form.

In principle, all active compounds which are suitable for external application and which the person skilled in the art can think of may be used according to the invention. Accordingly, the active compounds and active compound groups mentioned hereinbelow are mentioned only as examples and are not to be considered as limiting.

Preference is given to using active compounds against ectoparasites on animals and humans, in particular active compounds having insecticidal and/or acaricidal action.

A preferred group of active compounds which may be mentioned are the pyrethrins, and also the **pyrethroids**, for example: fenvalerate [α-cyano-3-phenoxybenzyl α(p-Cl-phenyl)isovalerate, flumethrin [(α-cyano-4-fluoro-3-phenoxy)benzyl 3-[2-(4-chlorophenyl)-2-chlorovinyl]-2,2-dimethylcyclopropanoate] and its enantiomers and stereoisomers, cyfluthrin [(α-cyano-4-fluoro-3-phenoxy)benzyl 2,2,-dimethyl-3-(2,2-dichorovinyl)cyclopropanecarboxylate], permethrin [3-phenoxybenzyl cis,trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate], cypermethrin [α-cyano-3-phenoxybenzyl 2,2-dimethyl-3-(2,2-dichlorovinyl)cyclopropanecarboxylate],

deltamethrin [α-cyano-3-phenoxybenzyl cis,trans-3-(2,2,-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate], fluvalinate [2-cyano-3-phenoxybenzyl 2-(2-chloro-α,α,α-trifluoro-p-toluido)-3-methylbutyrate]. Preference is given to using pyrethroids having acaricidal action. Particularly preferred are α-cyanopyrethroids, in particular the esters of the α-cyano-3-phenylbenzyl alcohols and the 4-fluoro-α-cyano-3-phenoxybenzyl alcohols. From among these, cyfluthrin, β-cyfluthrin or in particular flumethrin are especially preferred.

A further α-cyanopyrethroid which may be mentioned is cyphenothrin. The pyrethroids also include etofenprox, even though it has a slightly different basic structure.

A further preferred group of active compounds are **repellents**. Repellents are active compounds which are detected by an organism usually via the sense of smell, and which repel this organism without directly killing it. For example, pyrethroids have a repellent and an insecticidal or acaricidal action. Other repellents have virtually no relevant insecticidal or acaricidal action. Preference is given to using repellents which repel harmful or nuisance insects such as mosquitoes, flies, fleas or acarids such as ticks or mites from animals and humans. As preferred examples of the group of the repellents, the following may be mentioned here: DEET diethylenetoluamide), icaridin, ethyl butylacetylaminopropionate (IR3535, MERCK). The duration of action of conventional commercial formulations to be applied topically is in most cases limited to a few hours.

In addition, the **arylpyrrolidines** form a further preferred group of active compounds which may be encapsulated in the microparticles according to the invention. Here, particular mention may be made of **N-[[4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]propenamide (CAS No.: 1221692-86-9)**.

From the group of the insecticides, those used in the field of controlling ectoparasiticidal arthropods, such as spinosyn, N-phenylpyrazoles, carbamates,

phosphoric and phosphonic esters, growth inhibitors, juvenile hormones and mixtures of these active compounds with one another may be mentioned as being preferably used. It is also possible to add further synergists. For the purpose of the present application, synergists are to be understood as meaning compounds which for their part do not have the desired activity, but which, as mixing partners, increase the activity of the active compounds.

Carbamates which may be mentioned are substituted phenyl and naphthyl carbamates.

Phosphoric esters which may preferably be mentioned are the compounds having the common names phoxim, fenitrothion, dichlorvos, trichlorfon and malathion.

All active compounds mentioned according to the invention may, if appropriate, be employed either as mixture of stereoisomers, for example as mixture of diastereomers or racemate, or else as enriched or substantially pure stereoisomer, for example enantiomer.

Of course, it is also possible to use combinations of active compounds in the particles according to the invention.

In the particles according to the invention, the active compounds are usually present in concentrations of 0.1-50% by weight, preferably 1-20% by weight, particularly preferably 5-15% by weight, in each case based on the weight of the particles.

Precondition for the incorporation of the active compounds into microparticle is the **compatibility with the polymer matrix**. Hereinbelow, polymer matrix is to be understood as meaning the mixture of the matrix polymer polyacrylate (preferably PMMA) and the cationic polyacrylate (preferably Eudragit® RL/RS) and any further polymers optionally added. It is favourable for a long-lasting release of the active compound from the microparticles if the active compound is present in the particles dissolved in molecularly dispersed form, or at least in particulate amorphous form, i.e. not crystalline. Particularly preferred is a molecularly dispersed distribution of

the active compound in the matrix polymer in the sense of a solid solution. This may be given, in one case, by a compatibility in principle in the sense of a thermodynamic miscibility of active compound and polymer matrix. The advantage of such a miscibility consists in the fact that a rapid diffusion of the active compounds from the matrix to the surface of the particles is prevented (principle of phase separation). A molecularly dispersed distribution may be demonstrated, for example, when no melting peaks of the active compounds can be found in DSC/DTA diagrams. An alternative method is analysis by X-ray diffractometry. In this method, miscibility is distinguished by the absence of diffraction peaks. However, for the purpose of the invention, it should not be excluded that at least a certain proportion of the active compounds may be present crystalline enclosed in the polymer matrix, whereby the release rates, for example, may be modified further.

However, the use of active compounds for the purpose of the invention is not limited to active compounds which are miscible with the polymer matrix in a thermodynamically stable manner. For producing the active compound-comprising microparticles according to the invention, use may also be made of all processes known to the person skilled in the art which increase the **molecular miscibility of the active compounds with the polymer matrix**. As in the case of liquid solutions, one or more solubilizers may be used for this purpose. This can be achieved, for example, by addition of further polymers, of plasticizers, cosolvents, wetting agents (surfactants) or else further active compounds which prevent demixing, phase separation or crystallization of the active compound or else other components in the microparticles. By addition of these substances, it is also possible to moderate the release behaviour of the active compounds from the microparticles. In general, the addition of the low-molecular-weight additives mentioned lowers the glass transition temperature and thus increases the diffusion rate of the active compounds in the matrix, so that, if desired, an accelerated release may be achieved.

Optional **added polymers** are, in general, all types of polymer miscible with the matrix polymer polyacrylate and the cationic polyacrylate and the active compounds incorporated into the microparticles. Preference is given to using other polyvinyl resins such as polyvinylpyrrolidone, polyvinyl chloride,

polyvinylpyrrolidone/polyvinyl acetate copolymers (trade name Luviskol), but in particular polystyrene. Derivatives of polymeric – at least partially hydrophobic – carbohydrate compounds, for example cellulose ethers, cellulose esters, hydrophobized starch, may also be mentioned here, likewise polyethylene glycols (polyoxyethylene, macrogol, CAS No. 25322-68-3). Their proportion may be up to 50% by weight, based on the total mass of the microparticles; preference is given to using 10-40% by weight.

The microparticles according to the invention may comprise plasticizers. Suitable for use as **plasticizers** are all pharmaceutically acceptable compounds miscible with the matrix polymer and known to the person skilled in the art which have a desired effect, lower the glass transition temperature and/or increase the miscibility of the active compound with the matrix polymers. In this manner, it is also possible to increase the rate of release of the active compounds from the microcapsules. Examples which may be mentioned are: phthalic and terephthalic esters, triethyl citrate, triacetin, lecithins, phosphoric esters, adipic esters, benzyl benzoate, tributyl acetylcitrate, ascorbyl palmitate, ethyl oleate and fatty acid esters of polyhydric alcohols, such as of glycerol and of propylene glycol (miglycols). Preference is given to using benzyl benzoate, tributyl acetylcitrate, triethyl citrate. The plasticizer is usually added in the amount required to achieve the intended lowering of the glass transition temperature and increase of the release rate. The amount required may vary within wide ranges; however, an upper limit of 40% by weight, based on the total mass of the particles, has been found to be useful. The amount employed preferably varies between 10 and 30% by weight.

The microparticles according to the invention may also comprise pharmaceutically acceptable **cosolvents** which are miscible with the polymer material, which act as solubilizers and also as plasticizers, but which may also have an effect on the distribution coefficient of the active compound between the particle phase and the dispersing medium. However, the distribution equilibrium of the cosolvents which can be used for this purpose has to be predominantly on the side of the polymer/active compound/solvent phase to avoid diffusion into the outer aqueous phase during the emulsification process. These cosolvents are usually employed in

proportions of preferably 5 to 20% by weight, based on the proportion of polymer. Pharmaceutically acceptable, relatively long-chain alcohols, such as n-butanol, benzyl alcohol, or esters such as triacetin, ethyl oleate, benzyl benzoate may be mentioned, for example, as suitable cosolvents. It is also possible to use mixtures of the solvents mentioned above as cosolvent. Of course, it is also possible to employ other cosolvents which can be used for this purpose. Particular preference is given to benzyl benzoate.

The microparticles according to the invention may furthermore also comprise pharmaceutically acceptable **surface-active compounds (surfactants)** miscible with the polymer material, which surfactants may likewise act as solubilizers and plasticizers, but which may also have an effect on the distribution coefficient of the active compound between the particle phase and the dispersing medium. However, here, too, the distribution equilibrium of the **surface-active compounds** which can be used for this purpose must be predominantly on the side of the polymer/active compound/solvent phase to avoid diffusion into the outer aqueous phase during the emulsification process. It is possible to use mainly hydrophobic surfactants and wetting agents having an HLB value (hydrophilic-lipophilic balance value, determined by the Griffin method) of < 8. These surfactants and wetting agents can usually be employed in proportions of preferably 5 to 20% by weight, based on the proportion of polymer. Preference is given to non-ionic surface-active compounds. Examples which may be mentioned are: fatty alkyl polyethylene glycol ethers, alkylphenol polyethylene glycol ethers, polyoxyethylene fatty acid glycerides, polyoxyethylene fatty acid esters, in each case having a low degree of ethoxylation, alkyl polyglycosides, fatty acid N-methylglucamides, hydrophobic polysorbates, sorbitan fatty acid esters, lecithins and poloxamers having a higher proportion of polypropylene oxide. It is, of course, also possible to employ further surface-active compounds (surfactants) known to the person skilled in the art which have the desired effect, lower the glass transition temperature and/or increase the miscibility of the active compound with the matrix polymers.

If the active compounds are preferably present in the polymeric carrier matrix in molecularly dispersed form, they can be released by diffusion from the matrix into

the surroundings of the microparticles. This diffusion is decisive for the long-lasting action on the animals. The release duration may be achieved by **moderating the rate of diffusion of the active compounds** in the microparticles. Here, too, it is possible to employ, according to the invention, all methods known to the person skilled in the art. In the sections above, the addition of plasticizers, cosolvents, surfactants and other additives which lower the glass temperature of the matrix polymer have already been mentioned. A particular option of modification which may additionally be mentioned here is the use of polymers of different molecular weight. The addition of polymers having a low molecular weight likewise lowers the glass transition temperature and can thus modulate the diffusion rate of the active compounds in the polymer matrix and thus also the release rate (see also example 4).

Of course, the microparticles according to the invention may comprise all further additives known to the person skilled in the art which increase the stability of the encapsulated compounds or other active compounds or improve the consistency of the microparticles, provided they are miscible with the matrix material. Examples which may be mentioned are: antioxidants, preservatives, fillers.

Antioxidants which are particularly suitable for incorporation into the microparticles are the more hydrophobic representatives. Examples which may be mentioned are: phenols (tocopherols, such as vitamin E, for example, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, bile acid esters such as, for example, octyl and dodecyl gallate, ascorbyl palmitate, and also further suitable esters of organic acids, mercapto compounds, for example thioglycerol, thiolactic esters. The antioxidants mentioned may be employed in all concentration ranges sufficient to ensure an antioxidant protective action; a customary concentration range is 0.01 – 0.1% by weight.

More hydrophobic **preservatives** would be, for example: benzyl alcohol, n-butanol, phenol, cresols, chlorobutanol, para-hydroxybenzoic esters, in particular the propyl ester. The preservatives mentioned can be employed in all concentration ranges sufficient to ensure protective action against microbes; however, a customary concentration range would be 0.01 – 5% by weight.

The microparticles according to the invention are usually introduced into a suitable **administration form (formulation)**. They can be applied in the form of a powder, but preferably as a dispersion, more accurately as a suspension, to the animal. From among the dispersions, preference is given to aqueous dispersions. The preparation process described already provides ready-to-use aqueous dispersions as a base for the formulation. All pharmaceutical auxiliaries and additives known to the person skilled in the art which have an effect on its shelf-life, stability and applicability can now be added to this suspension. Of course, the auxiliaries and additives should be compatible with the dispersing medium; i.e. in the case of the preferred aqueous dispersing medium, the auxiliaries and additives should be predominantly hydrophilic and thus miscible with water. Auxiliaries and additives which may be mentioned are, for example, **dispersants, wetting agents (surfactants), spreading agents, preservatives, antioxidants, pH regulators, antifoams**. It is also possible to employ **thickeners** and texturizing ingredients to adapt the rheological properties of the dispersion formulations to the requirements. The addition of miscible organic **solvents** to the outer phase may be a further means to moderate the release profiles of the active compounds from the microparticles in the sense that a certain proportion, which can be adjusted to a fixed value, of the active compounds is already present in saturated dissolved form in the outer phase of the dispersion, thus ensuring the required knock-down effect on the parasites immediately after application of the formulation.

Suitable dispersing media for the microparticles are, in general, homogeneous solvents and solvent mixtures with additives which do not dissolve the microparticles and do not dissolve the active compounds from the microparticles. Preference is given to using water or mixtures of water and water-miscible solvents, where the mixing ratio of the water to the water-miscible solvent may be varied as desired as long as the microparticles are not dissolved or swell greatly and the active compound is not dissolved from the microparticles. To prevent dissolution of the active compound from the microparticles, the dispersing medium may also comprise the dissolved active compound, up to the saturation limit. Water-containing dispersing media usually comprise at least 50% by weight, preferably from 70 to 95% by weight, of water. The concentration of the microparticles in this dispersing medium

may vary within wide ranges. Particle concentrations of 1 – 30% by weight have been found to be suitable. Preference is given to 1 – 20% by weight, particularly preferably 5 - 15% by weight.

Suitable for use as **dispersants** are all additives known to the person skilled in the art which adsorb on the surfaces on the microparticles or facilitate a homogeneous distribution of the microparticles in the dispersion formulation: polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, cellulose ethers and esters and also poloxamers (polyethylene glycol/polypropylene glycol/polyethylene glycol three-block copolymers) may be mentioned as being preferred. The dispersants mentioned are preferably employed in concentration ranges of 0.05 – 3% by weight.

Possible additives from the group of the **wetting agents and surfactants** are preferably more hydrophilic, non-ionic and cationic representatives having an HLB value of more than 8, such as, for example, fatty alkyl polyethylene glycol ethers, alkylphenol polyethylene glycol ethers, alkyl polyglycosides, polyethoxylated fatty acid glycerides, polyethoxylated fatty acid esters, fatty acid N-methylglucamides, polysorbates, sorbitan fatty acid esters, poloxamers, polyethoxylated castor oil derivatives. Polyethoxylated sorbitan fatty acid esters and poloxamers are to be mentioned as being preferred. Anionic surfactants would adsorb on the surface of the microparticles and reduce the cationic surface charge. For this reason, they are less suitable. Suitable use concentrations of dispersants and wetting agents and also surfactants are determined by the particle concentration and the total surface of the microparticles in the formulation and may vary within wide ranges. The concentration of micelle-forming wetting agents and surfactants is preferably chosen such that the critical micelle formation concentration (cmc) is not exceeded.

Preferred for use as **spreading agents** are water-miscible compounds such as, for example, non-ionic surfactants and silicone surfactants, but in a low concentration, still miscible with the dispersant, and also oily systems, such as isopropyl myristate, fatty acid esters, fatty alcohols, adipic esters, triglycerides. Frequently, concentration ranges of 0.01 – 1% by weight have been found to be suitable for the spreading agents. However, these concentrations, also those in the sections below, are not to be

understood as limiting and may vary depending on auxiliaries and further formulation components.

Preservatives may also be present in the liquid formulations. By virtue of their cationic charge, quaternary ammonium compounds are particularly suitable since, on adsorption on the surface of the particle, they do not reduce its positive charge. Benzalkonium chloride and cetylpyridinium chloride, for example, may be mentioned here. Examples of further preservatives which may be used are those mentioned below: aliphatic alcohols, such as benzyl alcohol, ethanol, butanol, phenol, cresols, chlorobutanol, para-hydroxybenzoic esters, in particular the methyl and propyl esters, salts or the free acids of the carboxylic acids, such as sorbic acid, benzoic acid, lactic acid, propionic acid. The preservatives are to be added in the pharmaceutically customary and microbiologically effective amounts. Concentration ranges which are used are, for example, 0.01 – 5% by weight. They may be added either individually or in combination with synergists. Synergists which may be employed are, for example: citric acid, tartaric acid, ascorbic acid, or the sodium salt of editic acid.

The addition of **antioxidants** may be useful if the active compound or other auxiliaries dissolved in the continuous aqueous phase is sensitive to oxidation. Antioxidants which may be used are, for example: sulphites (sodium sulphite, sodium metabisulphite), organic sulphides (cystine, cysteine, cysteamine, methionine, thioglycerol, thioglycolic acid, thiolactic acid), phenols, tocopherols such as vitamin E, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, bile acid esters, for example octyl and dodecyl gallate, organic acids (ascorbic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid) and their salts and esters. Antioxidants are usually added in amounts of 0.01 - 1% by weight.

Thickeners and texturizing ingredients are inorganic thickeners such as bentonites, colloidal silicic acid, aluminium stearates, and organic thickeners such as cellulose derivatives, for example methylcellulose, carboxymethylcellulose and salts thereof, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose 4000, polyvinyl alcohols and their copolymers, polyacrylic acids (carbopols), polyacrylates such as polyethyl and

methacrylates, mixtures of micronized cellulose and sodium carboxymethylcellulose, polymeric hydrocarbons such as, for example, xanthan gum, alginates, gum Arabic, polypeptides such as gelatine, polyvinylpyrrolidones, polyvinyl alcohols, starch derivatives, copolymers of methyl vinyl ether and maleic anhydride. Mixtures of these substance classes may be particularly advantageous. In most cases, amounts of 0.01 – 5% by weight are sufficient in order to achieve the required thickening effect.

pH regulators are pharmaceutically customary acids or bases. The bases include alkali metal or alkaline earth metal hydroxides (for example NaOH, KOH), basic salts such as, for example, ammonium chloride, basic amino acids such as, for example, arginine, choline, meglumine, ethanolamines, or else buffers such as, for example, tris(hydroxymethyl)aminomethane, citric acid buffers or phosphate buffers. The acids include, for example, hydrochloric acid, acetic acid, tartaric acid, citric acid, lactic acid, succinic acid, adipic acid, methanesulphonic acid, octanoic acid, linolenic acid, gluconolactone, and also acidic amino acids such as, for example, aspartic acid.

Antifoams are preferably those based on silicone, for example dimeticone or simeticone. Here, frequently, even very small amounts of 0.001 – 0.01% by weight are effective.

The use of **water-miscible solvents** in the aqueous phase of the dispersion formulation may be useful, for example in order to adjust the saturation concentration of the active compound in the continuous phase to a required value. However, the additives have to be chosen carefully, and their concentration has to be limited, since solvents and cosolvents must not compromise the integrity of the microparticles and dissolve relatively large amounts of the active compounds from the microparticles. If water-miscible solvents are added, the amounts employed are preferably 5 – 30% by weight. Suitable solvents are, for example: physiologically acceptable solvents such as alcohols, such as, for example, monohydric alkanols (for example ethanol or n-butanol), polyhydric alcohols, such as glycols (for example ethylene glycol, propylene glycol, tetraglycol/glycofurol), polyethylene glycols, polypropylene glycols, glycerol; aromatically substituted alcohols such as benzyl

alcohol, phenylethanol, phenoxyethanol; esters, such as ethyl acetate, butyl acetate, ethers such as alkylene glycol alkyl ethers (for example dipropylene glycol monomethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether); ketones such as acetone, methyl ethyl ketone; glycerol formal, solketal (2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane), N-methylpyrrolidone, 2-pyrrolidone, N,N-dimethylacetamide, dimethyl isosorbite, lauroglycol, propylene carbonate, dimethylformamide, and also mixtures of the solvents mentioned.

To prepare the liquid formulations according to the invention, appropriate amounts of the desired components are mixed with one another, for example using conventional stirring tanks or other suitable apparatus. If required for the ingredients, the operations can be carried out under a protective atmosphere or using other methods of excluding oxygen.

By virtue of their positive surface charge, the microparticles according to the invention, applied as an aqueous dispersion formulation, adsorb rapidly and preferably on the negatively charged surfaces of the animal hairs and, because of the particular properties of the cationic polyacrylates used according to the invention, remain adhered on the coat of the animal for days and weeks. Over this entire period, the active compound can be released from the microparticles, thus displaying its treating or protecting action over a prolonged period of time. Owing to the adherence of the microparticles on the animal hair, direct contact with the skin is substantially avoided and the skin-irritating action of many active compounds does not come into effect. Furthermore, by virtue of the small size of the microparticles, the visual and haptic properties of the coat are not negatively affected. A further advantage of the invention is the fact that microparticles comprising different active compounds can be mixed in a dispersion formulation, so that active compounds which are otherwise chemically incompatible can be applied jointly in one formulation.

The application of the particles to the coat is carried out from an aqueous suspension, for example as spray, spot-on, pour-on, pump spray, aerosol spray or wipe-on formulation. A wipe-on formulation is an administration form where the formulation – advantageously using a suitable applicator – is spread on the coat of

the animal or incorporated into the coat of the animal. Here, preference is given to a pour-on and a wipe-on formulation or a pump spray administration. The wipe-on application may be mentioned as being particularly preferred. To this end, using the active compound content of the microparticles, the required amount of particles is determined. The required application volume is calculated using the solids concentration in the microparticle suspension. For easier application, a surfactant (for example Tween 20, 0.01%) is added to the aqueous dispersion. This allows better wettability of the coat. The formulation is either sprayed on or rubbed into the coat. To this end, suitable applicators are used.

The formulations according to the invention are preferably suitable for external use on animals, preferably warm-blooded animals, such as, for example, birds or in particular mammals. These may be domestic animals and useful animals, and also zoo animals, laboratory animals, test animals and pets.

The useful and breeding animals include mammals such as, for example, goats, camels, water buffalo, donkeys, rabbits, fallow deer, reindeer, fur-bearing animals such as, for example, mink, chinchilla, raccoon, and also, in particular, cattle, horses, sheep, pigs.

The laboratory animals and test animals include mice, rats, guinea pigs, golden hamsters, dogs and cats.

The pets include dogs, cats and horses.

Particular emphasis is given to application on cat, dog or horse.

According to the invention, application to animals includes the application to humans.

Application can take place both prophylactically and therapeutically.

Ultimately, the use and the active spectrum of the particles according to the invention

and the compositions comprising them depends on the active compound comprised therein or the active compounds comprised therein; the respective activity spectra and fields of use are known in principle to the person skilled in the art. The particles according to the invention and their formulations are preferably used for controlling parasites, in particular ectoparasites, on animals. Parasites which may be mentioned are insects such as, for example, fleas, lice, mosquitoes, flies, etc., and acarids such as, for example, ticks and mites. Particular emphasis is given to the use against fleas and ticks.

The examples below are meant to illustrate the invention:

Examples

Example 1

The particles are prepared using the emulsion evaporation process. The composition of the particles can be seen from the table below.

Table 1 Feed materials

Feed materials	Amount
Demin. Water	160 ml
Dichloromethane	40 ml
PMMA	3.70 g
Eudragit® RS 100	0.74 g
Flumethrin	0.88 g

Flumethrin, PMMA (Terez® PMMA 5003, Ter Hell Plastics GmbH, Mw = 94 000 g/mol) and Eudragit® RS 100 (Mw = ~ 30 000 g/mol; Evonik Industries AG) are dissolved in the organic phase (dichloromethane). Using the Ultra Turrax® (T25, IKA® Werke GmbH & Co. KG), the organic phase is dispersed in the aqueous phase by slow addition (9500 rpm, 2 min.). This gives a stable emulsion which is then homogenized more intensively using a high-pressure homogenizer (Microfluidizer M110Y, microfluidics, at a flow pressure of 500 bar). The organic phase is removed by gentle heating (max. 60°C) with stirring using a magnetic stirrer. The dissolved components harden, giving a particle suspension. This is then filtered using a stirred cell (Millipore Solvent-resistant Stirred Cell, for 47 mm membranes, Cat No XFUF04701; Millipore GmbH) and suitable filters (Pall Ultipor N66 / 0.2 µm, Cat No. NRG047100; Pall Corporation) and purified in subsequent wash steps using water. The particles are then characterized:

a) Particle size analysis by laser diffraction (Mastersizer® 2000, Malvern Instruments Ltd.) and scanning electron microscopy (Sirion 100T, FEI Company). For the results, see Table 2, Fig. 1 and Fig. 2.

Table 2 Particle sizes and analytically determined active compound content

Sample	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]	Active compound content [%]
12-PMMA	0.18	0.61	0.89	1.03	15.0

b) Active compound content

The active compound content is determined by HPLC analysis. This gives an active compound content of 15.0% for the particles.

c) Release

The formulation is applied to the coat of the dog, where the particles adhere and release the active compound. These special release conditions are difficult to reproduce in vitro. Accordingly, a release model was chosen which affords reliable reproducible results, but which only allows a comparison of different formulations as it cannot reflect the complex release parameters in vitro. A methanol/water mixture of a ratio of 70/30 was found to be suitable. This release medium does not dissolve the particles, and they don't swell.

For the release experiment, the particles are dispersed in 5 ml of release medium and, at room temperature, continuously shaken over a period of 7 days (stage 7, horizontal sample arrangement; Multi Wrist® Shaker, Lab-Line Instruments).

The release starts with a burst effect of ~ 10%. Subsequently, the active compound is released in a steady manner. The logarithmic representation gives a straight line having a coefficient of determination of $R^2 = 0.9557$. The release curve shows that about 45% of the active compound present are released after 7 days (168 h) (Fig. 3).

d) Glass transition temperature

Using DSC analysis, it is possible to demonstrate how homogeneous the structure of the particles is. In the case of an inhomogeneity, a plurality of thermal reactions would be visible. If the particle components are of

sufficient compatibility, only one endothermic reaction should be observed. In this case, there is a glass transition. Moreover, the emulsifier Eudragit® RS 100 (first curve, Tg_{onset} = 41°C) and the active compound (not shown, since Tg not measurable) have been found to be plasticizers, as they lower the glass transition of the active compound-loaded particles (fourth curve, Tg_{onset} = 65°C) compared to the placebo particles (third curve, Tg_{onset} = 92°C) and to the pure polymer (second curve, Tg_{onset} = 105°C) (Fig. 4).

The measurement was carried out using an open 40 µl aluminium crucible (DSC 822^e, STAR^e SW 9.20, Mettler Toledo GmbH). To this end, the sample is heated in temperature steps of 10 K/min from 20°C to 200°C. In the same manner, the sample is cooled from 200°C to 20°C and then reheated.

Example 2

A further option for optimization or modification consists in the selection of the matrix polymer employed. A further polymer may be added to the PMMA used. Thus, the preparation procedure of Example 1 is employed, but polystyrene (MW = ~ 265 800 g/mol; PS 158, BASF) is added to the matrix polymer. In this manner, it is possible to prepare mixtures of 90/10, 80/20 or else 60/40 of PMMA and polystyrene (see Table 3). To demonstrate miscibility of the two polymers, placebo particles are prepared. One of these formulations is repeated with addition of the active compound flumethrin. The active compound can be incorporated without any problems.

Table 3 Feed materials

Feed materials	Amount a) 90/10	Amount b) 80/20	Amount c) 60/40	Amount d) 80/20 **with active compound**
Demin. water	80 ml	80 ml	80 ml	80 ml
Dichloromethane	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml
PMMA	1.68 g	1.49 g	1.12 g	1.49 g
Polystyrene (PS158; BASF)	0.19 g	0.37 g	0.75 g	0.37 g
Eudragit® RS 100	0.33 g	0.33 g	0.33 g	0.33 g
Flumethrin	-	-	-	0.38 g

The particles resulting from the formulations are examined for their size distribution and glass transition temperature. For comparison, the glass transition temperatures of the pure polymers are also measured (Table 4).

Table 4 Particle sizes and glass transition temperature

Sample	Tg [°C]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA/PS 90/10	93.35	0.49	0.75	0.98	1.11
PMMA/PS 80/20	90.99	0.54	0.77	0.97	1.09
PMMA/PS 60/40	89.88	0.45	0.82	1.19	1.41
PMMA/PS 80/20 with flumethrin	71.06	0.37	0.72	1.07	1.28
PS	85.40				
PMMA	102.91				

Fig. 5 shows a scanning electron microscope picture of the placebo particles with the mixture PMMA/PS 60/40.

Example 3

The preparation of the particles is carried out as described in Example 1, only the organic solvent dichloromethane is replaced by a different solvent. In this example, for dissolving the components of the particles, ethyl acetate is used. Data for the formulation with and without active compound (AC) are shown.

Table 5 Feed materials

Feed materials	Amount a) without AC	Amount b) with AC
Demin. water	80 ml	80 ml
Ethyl acetate	20 ml	20 ml
PMMA	1.85 g	1.85 g
Eudragit® RS 100	0.33 g	0.33 g
Flumethrin	-	0.38 g

For the further course of the experiment, the same procedure is adopted; however, in order to evaporate the solvent, the emulsion has to be heated to 75°C. The particle size distribution is shown in Table 6.

Table 6 Particle size distribution

Formulation	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
a) without AC	0.26	0.55	0.95	1.31
b) with AC	0.45	0.77	1.08	1.26

A scanning electron microscope picture is shown in Fig. 6.

Example 4

The microparticles are prepared using the preparation procedure of Example 1. The composition is shown in Table 7. The matrix polymers used are polymethyl methacrylates of various molecular weights (Mw = 2000 to 600 000 Da). Also, the active compound flumethrin is replaced by an arylpyrrolidine derivative N-[[4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-(trifluoro-methyl)phenyl]methyl]propenamide (CAS No.: 1221692-86-9). This active compound, too, can be incorporated into the microparticles without any problems.

Table 7 Feed materials

Feed materials	Amount
Demin. water	160 ml
Dichloromethane	40 ml
PMMA (Mw = 2000 – 600 000 Da)	3.70 g
Eudragit® RS 100	0.65 g
Arylpyrrolidine derivative	0.77 g

Table 8 shows the particle size distributions and glass transition temperatures obtained.

Table 8 Particle size distribution and glass transition temperature

Formulation with matrix polymer	Tg [°C]	Active compound content [%]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA Mw 2000	58	14.9	0.19	0.84	1.41	1.97
PMMA Mw 12 000	79	14.6	0.31	0.73	1.28	1.71
PMMA Mw 80 000	86	15.5	0.18	0.67	0.97	1.12
PMMA Mw 600 000	92	13.0	1.09	2.23	3.38	4.08

The DSC analyses are shown in Fig. 7 (method as described in Example 1).

With increasing molecular weight, an increase in glass transition temperature is observed.

Example 5

The use of plasticizers may also be utilized to modify the properties of the particles. Here, the preparation is carried out as described in Example 1. The plasticizer is co-dissolved in the organic phase. The composition of formulations having an increasing content of plasticizers is shown in the table below. In this case, the plasticizer is benzyl benzoate, which is also used as a solvent for parenteral injection formulations in veterinary medicine.

Table 9 Feed materials of formulations having different plasticizer concentrations

Feed materials	Amount a) 10%	Amount b) 20%	Amount c) 30%
Demin. water	80 ml	80 ml	80 ml
Dichloromethane	20 ml	20 ml	20 ml
PMMA	1.85 g	1.85 g	1.85 g
Eudragit® RS 100	0.33 g	0.33 g	0.33 g
Benzyl benzoate	0.24 g	0.54 g	0.93 g

The plasticizer may be mixed into the formulation at various concentrations. In this manner, it is possible to vary the glass transition temperature. The glass transition temperatures resulting from the plasticizer concentration are shown in Table 10, as is the particle size distribution.

Table 10 Particle size distribution and glass transition temperatures

Proportion of plasticizer [%]	Tg [°C]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
10	69	1.01	1.51	1.94	2.18
20	46	1.00	1.50	1.92	2.17
30	26	0.96	1.44	1.85	2.08

The following substances are likewise suitable for use as plasticizer: tributyl acetylcitrate, triethyl citrate, Hexamoll® (BASF). These, too, reduce the glass transition temperature with increasing concentration.

Example 6

In addition to the encapsulation of insecticides, it is also possible to encapsulate repellents such as the active compound icaridin. However, the solubility of the active compound in water has to be taken into account. Thus, the procedure of Example 1 is adopted, but in addition the aqueous phase is saturated with active compound. The composition is shown in the table below.

Table 11 Feed materials

Feed materials	Amount
Demin. water	160 ml
Dichloromethane	40 ml
PMMA	3.70 g
Gafquat® 755N	0.74 g
Icaridin	0.88 g
Icaridin (to saturate the aqueous phase)	2 g

The particle components are dissolved in the organic phase. The aqueous phase is

saturated with the active compound. The organic phase is dispersed in the aqueous phase using the Ultra Turrax® (9500 rpm, 2 min). The solvent is removed by heating (45°C) and stirring with a magnetic stirrer, and the particle suspension is then washed with water, filtered off and dried. The particle size distribution is shown in Table 12.

Table 12 Particle size distribution

Sample	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA/icaridin	0.85	1.31	1.72	1.95

The particles obtained are shown in Fig. 8

Example 7

As a further repellent, it is possible to encapsulate DEET (N,N-diethyl-m-toluamide). The solubility of the active compound in water has to be taken into account to ensure successful encapsulation. The preparation is carried out as described in Example 6, and here, too, the aqueous phase is saturated with active compound. The particle size distribution is shown in Table 13.

Table 13 Particle size distribution

Sample	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
PMMA/DEET	0.39	0.70	0.95	1.09

Example 8

The ratio of organic to aqueous phase was varied and optimized in favour of the organic phase. Thus, with the same amount of PMMA based on the non-aqueous phase, it is possible to increase the amount of particles obtained. The preparation of the particles is carried out as described under Example 1. In addition to various

placebo formulations, verum particles are also generated. The composition of the individual formulations is shown in Table 14.

Table 14 Feed materials

Feed materials	Formulation						
	1	2	3	4	5	6	7
Demin. water	80 ml	70 ml	60 ml	70 ml	60 ml	80 ml	60 ml
Dichloromethane	20 ml	20 ml	20 ml	30 ml	40 ml	20 ml	40 ml
PMMA	1.86 g	1.86 g	1.86 g	2.79 g	3.72 g	1.86 g	3.72 g
Eudragit® RS 100	0.37 g	0.37 g	0.37 g	0.56 g	0.74 g	0.37 g	0.74 g
flumethrin	-	-	-	-	-	0.39 g	0.79 g

For the active compound-comprising formulations, the following size distributions were found for the particle size (Table 15).

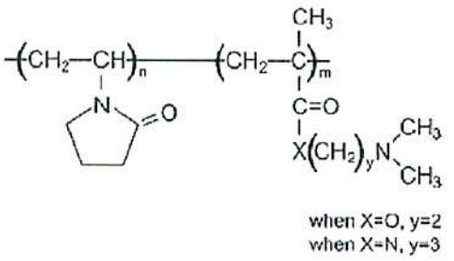
Table 15 Particle size distribution

Formulation	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,80) [µm]	D(v,90) [µm]
1	1.21	1.99	2.72	3.14
2	1.16	1.85	2.46	2.82
3	1.18	1.87	2.49	2.86
4	1.17	1.86	2.48	2.85
5	1.17	1.80	2.34	2.66
6	0.39	0.74	1.01	1.17
7	0.65	1.10	1.53	1.79

Example 9 (comparative example)

Polyquaternium-11

The microparticles are prepared according to the preparation procedure of Example 6. Instead of the copolymer Eudragit® RS 100, the water-soluble cationic polymer polyquaternium-11 (Gafquat® 755N, ISP, Cas No.: 53633-54-8, quaternized copolymer of vinylpyrrolidone and dimethylaminoethyl methacrylate, cf. WO97/45012) is used.



General structural formula for copolymers of the "Gafquat® 755N" type

The composition is shown in Table 16.

Table 16 Feed materials

Feed materials	Amount
Demin. water	160 ml
Dichloromethane	40 ml
PMMA	3.70 g
Gafquat® 755N	0.74 g
Icaridin	0.88 g
Icaridin (to saturate the aqueous phase)	2 g

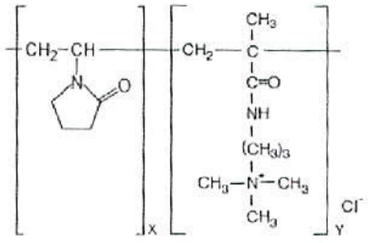
It is not possible to prepare a stable emulsion having a homogeneous particle size distribution. After evaporation of the solvent, the polymer forms an aggregate and hardly any separate microcapsules can be identified. A light-microscopic photo taken after the microfluidizer had been allowed to act on the emulsion is shown in Fig. 9, the resulting suspension is shown in Fig. 10.

In contrast to the water-insoluble Eudragit® RS 100, the water-soluble Gafquat® 755N is not suitable for preparing a stable suspension.

Example 10 (comparative example):

Polyquaternium-28

The microparticles are prepared according to the preparation procedure of Example 6. Instead of the copolymer Eudragit® RS 100, the water-soluble cationic polymer polyquaternium-28 (Gafquat® HS-100, ISP, CAS No.: 131954-48-8, copolymer of vinylpyrrolidone and methacrylamidopropyl trimethylammonium chloride, cf. WO97/45012) is used.



General structural formula for copolymers of the "Gafquat® HS-100" type

The composition is shown in Table 17.

Table 17 Feed materials

Feed materials	Amount
Demin. water	160 ml
Dichloromethane	40 ml
PMMA	3.70 g
Gafquat® HS-100	0.74 g
Icaridin	0.88 g
Icaridin (to saturate the	2 g

aqueous phase)	

It is not possible to prepare a stable emulsion having a homogeneous particle size distribution. After evaporation of the solvent, the polymer forms an aggregate and hardly any separate microcapsules can be identified. A light-microscopic photo taken after the microfluidizer had been allowed to act on the emulsion is shown in Fig.11, the resulting suspension is shown in Fig. 12.

In contrast to the water-insoluble Eudragit® RS 100, the water-soluble Gafquat® HS-100 is not suitable for preparing a stable suspension.

Example 11 (comparative example):

PMMA

Only PMMA is used, Eudragit is not employed.

The microparticles are prepared by the preparation procedure of Example 6. However, the experiment is carried out without using the copolymer Eudragit® RS 100. The composition is shown in Table 18.

Table 18 Feed materials

Feed materials	Amount
Demin. water	160 ml
Dichloromethane	40 ml
PMMA	3.70 g
Icaridin	0.88 g
Icaridin (to saturate the aqueous phase)	2 g

It is not possible to prepare a stable emulsion, there is phase separation. A light-microscopic photo is shown in Fig. 13.

Example 12 (comparative example):

Eudragit® RS 100

Only Eudragit® RS 100 is used as polymer phase, but no uncharged polymer PMMA. The microparticles are prepared by the procedure of Example 6. Instead of the polymer PMMA, only Eudragit® RS 100 is used. The composition is shown in Table 19.

Table 19 Feed materials

Feed materials	Amount
Demin. water	160 ml
Dichloromethane	40 ml
Eudragit® RS100	4.0
Icaridin	0.88 g
Icaridin (to saturate the aqueous phase)	2 g

In this case, microparticles are formed; however, most of these are present in the dispersion as agglomerates which can no longer be re-dispersed, even after prolonged treatment with ultrasound. The particle size distribution was measured using a Mastersizer 3000 from Malvern. (Evaluation: Fraunhofer diffraction, refractive index of the microparticles 1.59; refractive index of the solvent 1.33, ultrasound treatment at 100%).

The particle size distribution is shown in Table 20.

Table 20 Particle size distribution

Sample	Ultrasound treatment [min]	D(v,10) [µm]	D(v,50) [µm]	D(v,90) [µm]	D(v,97) [µm]
Eudragit® RS 100/icaridin	0	8.26	216	449	546

	6	1.22	8.93	25.4	34.0
	16	1.26	7.37	20.9	27.6

The particle size distribution of the dispersion without ultrasound treatment is shown in Fig. 14, Fig. 15 shows the particle size distribution of the dispersion after 16 min of treatment with ultrasound.

In the electron-microscopy image, after the dispersion has dried, it is no longer possible to identify any individual particles (Fig. 16).

Thus, active compound-comprising microparticle dispersions prepared exclusively with cationic film-forming polymer Eudragit® RS 100 cannot be used for the purposes of the invention for achieving the object at hand.

Biological example

The laboratory formulation (Example 1) is tested in an in vivo experiment. For this purpose, in each case three beagle dogs are available for the formulation and the control group. The microparticles are tested in a spray formulation comprising 66 mg of an encapsulated active compound in 30 ml of aqueous dispersion, which is sprayed onto the dog.

Fluorescent particles having the same composition as the verum particles, only with the active compound being replaced by a fluorescent dye (Uvitex® OB) are added to the experimental formulation. These fluorescent particles are inactive and serve only for a more rapid and easier visualization of the particles on the coat. Thus, with the aid of a fluorescent microscope it can be checked whether there are still particles on the coat.

The in vitro experiment carried out comprises nine beagle dogs, both female and male. The animals are 21 – 30 month old and weigh between 8.8 and 15.5 kg. Identification is by ear tattoo numbers. The dogs are without any clinical signs, healthy and used to the conditions under which they are kept during the experiment. If there are unexpected reactions to the experimental formulations, or if an animal becomes ill for any other reason, it is removed from the study. The dogs are kept in individual cages to avoid cross reactions. According to a fixed protocol, the dogs are populated with in each case 25 female and 25 male ticks of the genus *Rhipicephalus sanguiineus* (brown dog tick). To ensure better biting of the ticks, the dogs are anaesthetized for this purpose. The schedule of the study is shown in the table below.

Table 21 Schedule of the protocol in the animal experiment

Week	Study day	Activity
0	-2	- physical examination for acceptance - weighing of the dogs
	-1	- infestation with ticks
	0	- counting of ticks prior to the treatment - grouping of the dogs into treatment and control group - treatment - clin. examination (before, 2 and 4 h after treatment)
	1	- clin. examination
	2	- clin. examination - counting of ticks
1	5	- infestation with ticks
	7	- detailed general health monitoring - counting of ticks
2	12	- infestation with ticks
	14	- detailed general health monitoring - counting of ticks
3	21	- infestation with ticks
	23	- detailed general health monitoring - counting of ticks
6	40	- infestation with ticks
	42	- detailed general health monitoring - counting of ticks
7	48	- infestation with ticks
	50	- detailed general health monitoring - counting of ticks
9	61	- infestation with ticks
	63	- detailed general health monitoring - counting of ticks

24 h prior to the treatment (study day = SD -1), the ticks are placed onto the dogs. Shortly before the start of the experiment (SD 0), the ticks which remain on the dogs are counted and the number is noted. The animals are grouped into treatment and control group depending on the number of ticks present on the dogs. At the start of the experiment, roughly the same number of ticks should be present in each group so that the starting conditions are as equal as possible. The dogs in the treatment group are sprayed evenly over the entire body with the experimental formulation. The control group is not treated. For safety reasons, 2 and 4 h after the application the dogs are examined for their state of health. Counting and removal of any live ticks still present on the dog is carried out 48 h after application of the formulation. The efficacy is checked on SD 2, 7, 23, 50, 63. On study days SD 2, 7, 14 and 42, hair samples (about 100 mg/sample) are removed from the dogs and examined analytically for the active compound flumethrin. To be able to make representative statements concerning the persistence of flumethrin particles on the dog, the coat samples are removed from different regions of the body. Individual hairs are examined microscopically. Under a fluorescent microscope, the placebo particles loaded with the fluorescent dye Uvitex® OB become visible. During the course of the experiment, the number of particles on the dog hair which adhere to the coat via electrostatic interaction falls. The fluorescent particles only have an indicator function. In this presentation, it is not possible to visualize the verum particles.

The microscopic pictures allow an illustrative presentation and rapid and simple checking of particles on the hair. In addition, the samples are worked up analytically. To this end, the coat samples are covered with 5 ml of acetonitrile. In this manner, the active compound flumethrin is extracted from the particles remaining on the coat overnight. Part of the acetonitrile is filtered and worked up by HPLC analysis. The results are shown in Fig. 17.

From the number of ticks on the dog, the geometrical mean and the efficiency are calculated as follows.

$$\bar{x}_{geom} = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 \ldots\ldots \cdot x_n} \qquad \textbf{(Eq. 1)}$$

$$Efficacy \quad \% = \frac{N_2 - N_1}{N_2} \cdot 100 \qquad \text{(Eq. 2)}$$

N1 *Geometrical mean of the number of ticks in the verum group*
N2 *Geometrical mean of the number of ticks in the control group*

The number of ticks counted on the respective study days on the individual dogs (dog ID = dog identification number; the last four numbers of the ear tattoo) is shown in Table 22.

Table 22 Results of the animal experiment

Study Group	Dog ID	Number of ticks					
		SD 0	SD 2	SD 7	SD 23	SD 50	SD 63
	4641	20	4	1	2	1	7
	6520	14	4	3	5	0	6
12-PMMA	8919	19	6	0	2	1	17
	Geom.		4.6	1	2.8	0.6	9
15.0 %	mean						
flumethrin	Efficacy		71.2	89.8	72.3	93.2	24.3
	6231	10	10	2	4	9	6
Control	4596	18	25	37	14	12	27
group	4586	20	16	10	17	6	10
untreated	Geom.		15.9	9.8	10.1	8.7	11.9
	mean						

SD 0 is the day on which the dogs are sprayed with the particle formulation. On SD 2, the ticks remaining on the dog are counted. During the further course of the experiment, there are further infestations of the dogs with ticks, and the ticks are counted after 48 h. There is no additional spraying of the dogs with the experimental formulation. The relatively high variations in efficacy between the study days can be explained by the number of experimental animals used and the known high variance

of biological experiments. In spite of this, Table 22 shows clearly that good activity against ticks can be noticed up to SD 50. Only between SD 50 and 63, is there a marked loss of activity. Thus, using the formulation of Example 1 according to the invention, it is possible to achieve a duration of action of 7 weeks against ticks.

List of figures:

Fig. 1 Particle size analysis in water, evaluation by Fraunhofer diffraction

Fig. 2 Scanning electron microscopic photo of the particles 12-PMMA

Fig. 3 Release of flumethrin from PMMA particles

Fig. 4 DSC analysis

Fig. 5 PMMA/PS 60/40

Fig. 6 Placebo particles prepared from ethyl acetate

Fig. 7 DSC analysis

Fig. 8 PMMA particles loaded with icaridin

Fig. 9 Emulsion with polyquaternium-11

Fig. 10 Suspension with polyquaternium-11

Fig. 11 Emulsion with polyquaternium-28

Fig. 12 Suspension with polyquaternium-28

Fig. 13 Unstable emulsion with PMMA (coalescing droplets/phase separation)

Fig. 14 Particle size distribution of the dispersion after 0 min of ultrasound treatment

Fig. 15 Particle size distribution of the dispersion after 16 min of ultrasound treatment

Fig. 16 SEM picture of the film-coated Eudragit® RS 100 particles

Fig. 17 Changes of the flumethrin content on the coat during the course of the experiment

Patent Claims

1. Particles having a particle size d(v,90) of at most 10 µm comprising
   a) an uncharged polyacrylate and
   b) a cationic polyacrylate which carries positively charged functional groups,

   where the particles
   c) comprise one or more active compounds and
   d) may optionally comprise further polymers, auxiliaries or additives.

2. Particles according to Claim 1 having a particle size d(v,90) of 0.1-3 µm.

3. Particles according to Claim 1 or 2 in which the cationic polyacrylate b) is a quaternized dialkylaminoalkyl methacrylate copolymer.

4. Particles according to Claim 3 in which the cationic polyacrylate b) is a copolymer of (methyl, ethyl) acrylates, (methyl, ethyl) methacrylates and monochloromethane-quaternized dimethylaminoethyl esters of methacrylic acid (known under the trade name Eudragit RS or Eudragit RL).

5. Particles according to any of the preceding claims in which the uncharged polyacrylate a) is poly(methyl methacrylate).

6. Particles according to any of the preceding claims in which the mixing ratio of the uncharged polyacrylate a) to the cationic polyacrylate b) is from 5:95 (w/w) to 95:5 (w/w), preferably from 70:30 (w/w) to 95:5 (w/w), particularly preferably from 80:20 (w/w) to 90:10 (w/w).

7. Particles according to any of the preceding claims comprising, based on the mass of the particles, 0.1 – 50% by weight, preferably 1 – 20% by weight, particularly preferably 5 – 15% by weight, of active compound.

8. Particles according to any of the preceding claims where the uncharged polyacrylate has a weight average molecular weight of from 1000 g/mol up to 1 000 000 g/mol, preferably from 20 000 to 600 000 g/mol, particularly preferably 50 000 – 150 000 g/mol.

9. Particles according to any of the preceding claims comprising 0.1 – 50% by weight based on the total mass of the particles of one or more further polymers, preferably polystyrene.

10. Particles according to any of the preceding claims comprising one or more plasticizers, surfactants, cosolvents, their sum, based on the total mass of the microparticles, being 0.1 – 40% by weight, preferably 5 – 30% by weight, particularly preferably 5 – 20% by weight.

11. Particles according to any of the preceding claims comprising, as active compound, flumethrin.

12. Particles according to any of the preceding claims comprising, as active compound, a repellent, preferably icaridin or N,N-diethyl-m-toluamide.

13. Process for preparing the particles according to any of the preceding claims, comprising the following steps:

(i) preparing a solution of components a) to d) in a solvent or solvent mixture (1) poorly miscible with water, if at all,

(ii) dispersing the solution (i) in an aqueous phase optionally comprising additives and solvent or solvent mixture (1) to saturation, to obtain a fine, stable emulsion,

(iii) removing the solvent or solvent mixture (1) from the emulsion droplets by

- I) evaporation (solvent evaporation process), to obtain an aqueous suspension, or

- II) spray drying, to obtain a dry powder.

14. Composition comprising particles according to any of Claims 1 to 12.

15. Use of the particles according to any of Claims 1 to 12 for preparing compositions for controlling parasites on animals.

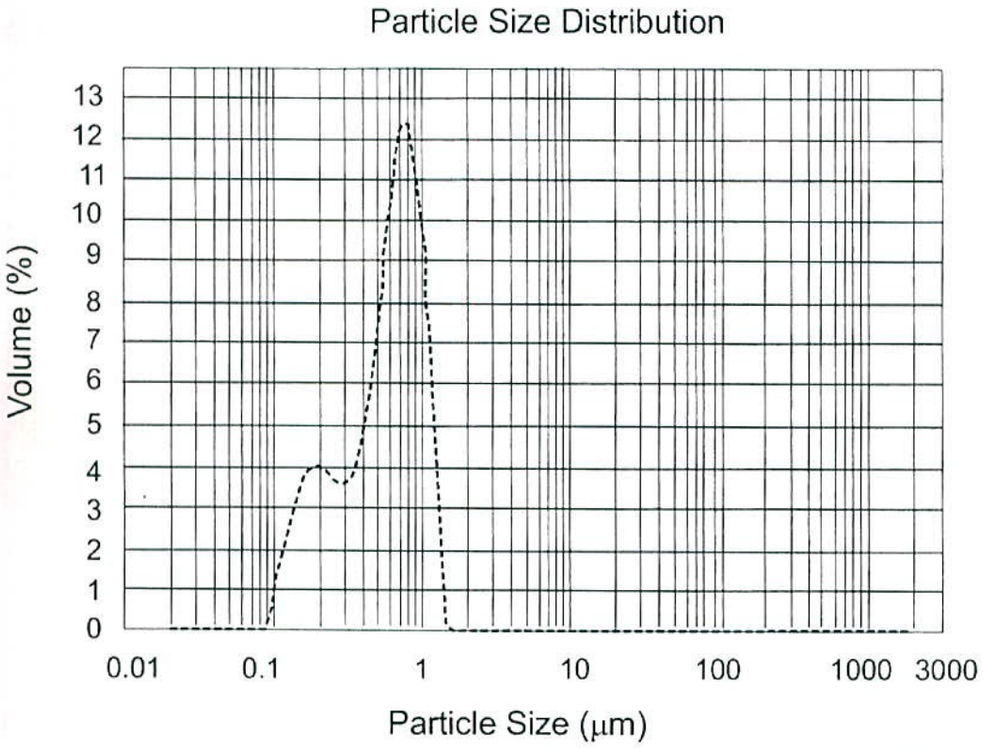

Particle Size Distribution
Volume (%)
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
Particle Size (µm)

Fig. 1

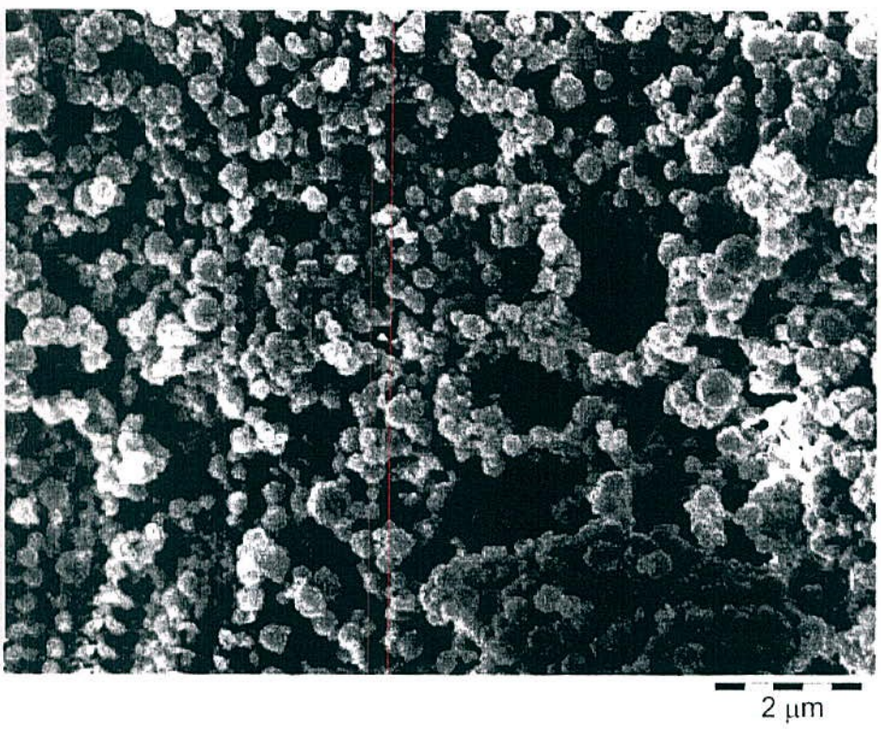

2 µm

Fig. 2

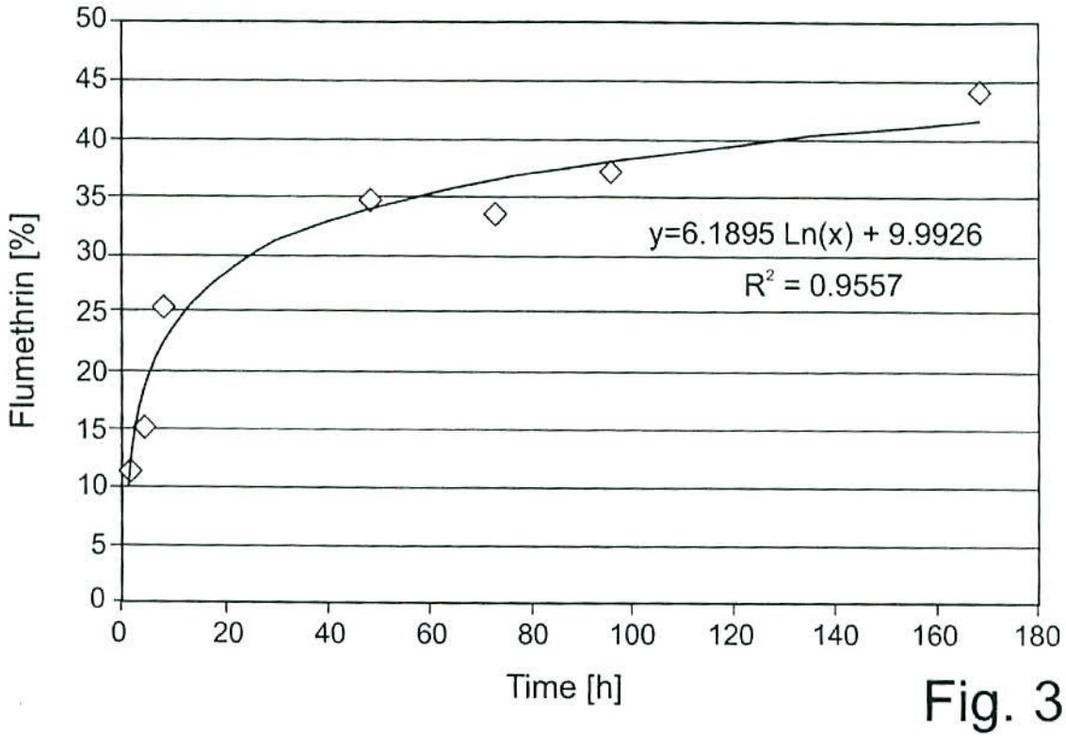

Flumethrin [%]
Time [h]
y=6.1895 Ln(x) + 9.9926
R² = 0.9557
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180

Fig. 3

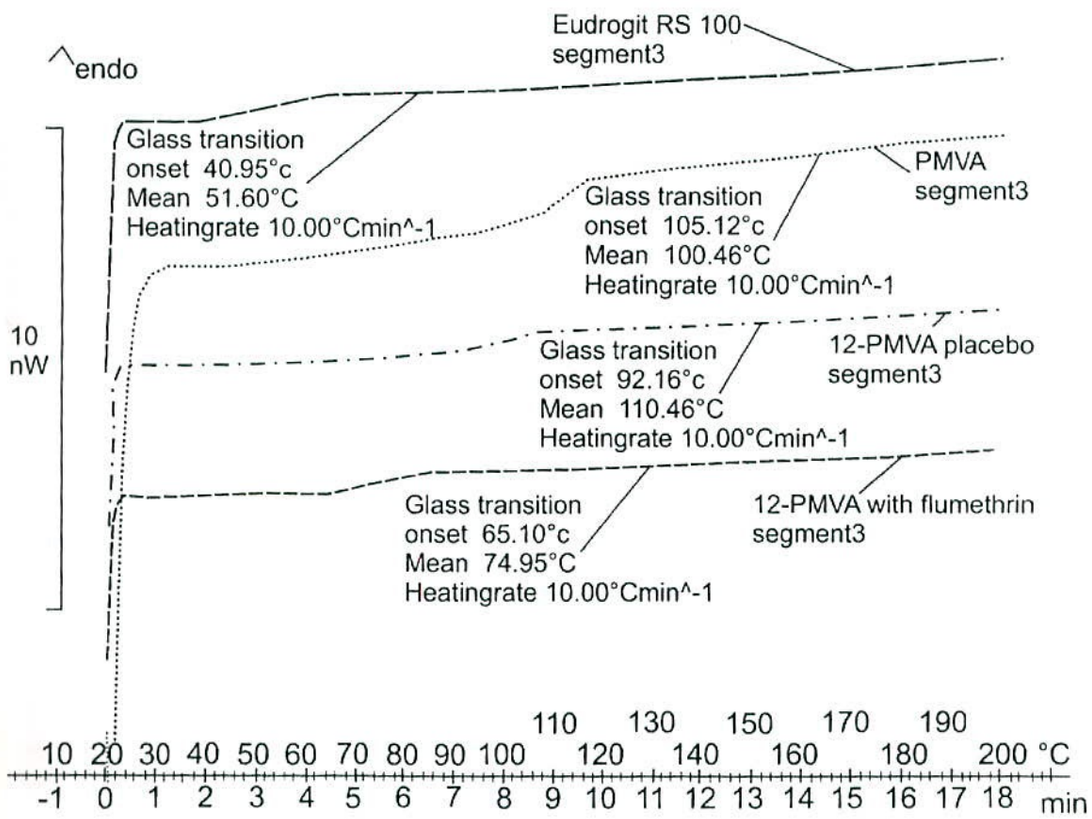

endo
Eudrogit RS 100
segment3
Glass transition
onset 40.95°c
Mean 51.60°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
PMVA
segment3
Glass transition
onset 105.12°c
Mean 100.46°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
10
nW
Glass transition
onset 92.16°c
Mean 110.46°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
12-PMVA placebo
segment3
Glass transition
onset 65.10°c
Mean 74.95°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
12-PMVA with flumethrin
segment3
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 °C
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 min

Fig. 4

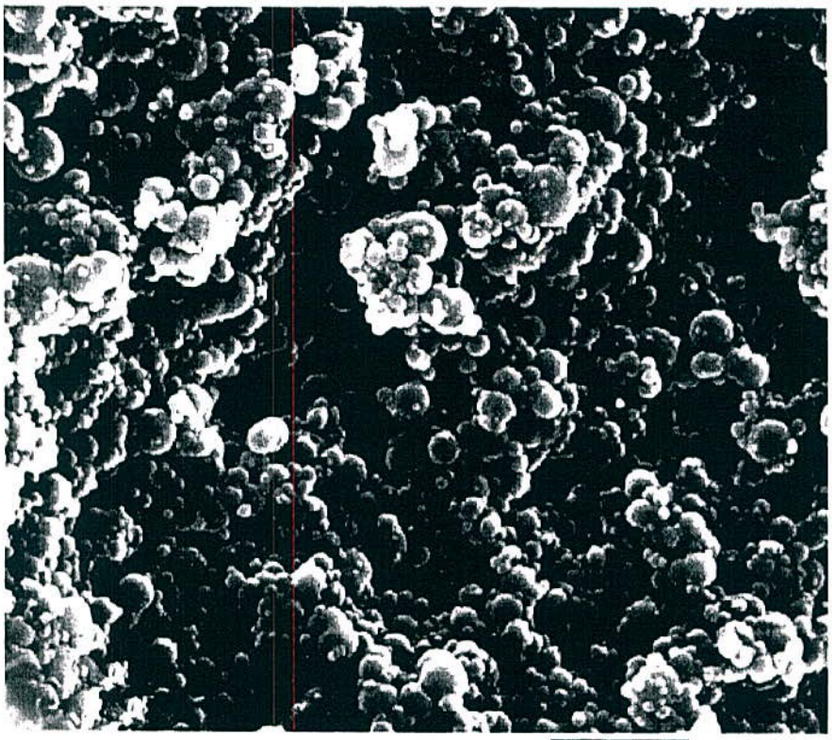


Fig. 5

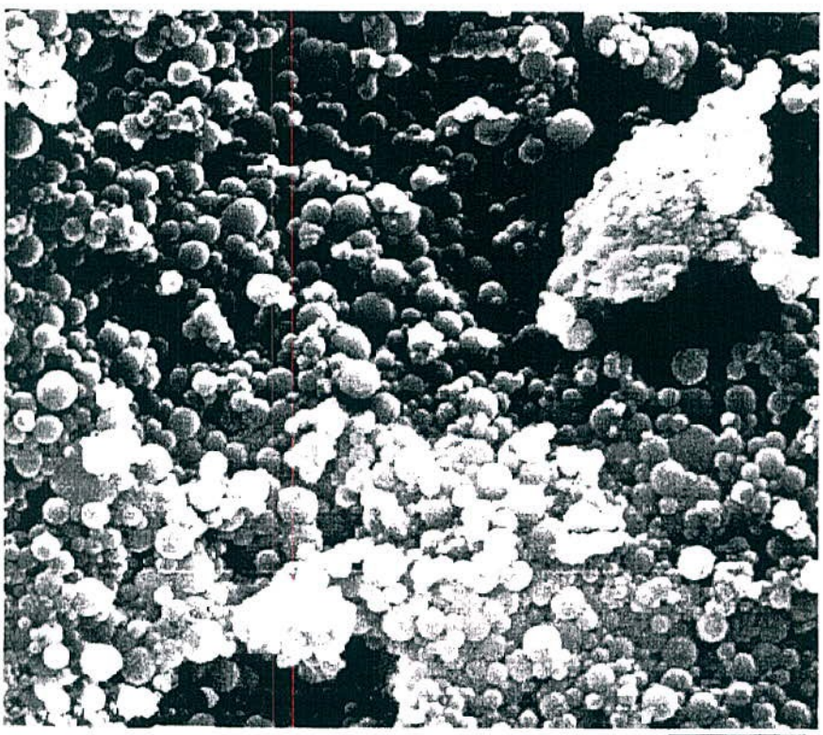


Fig. 6

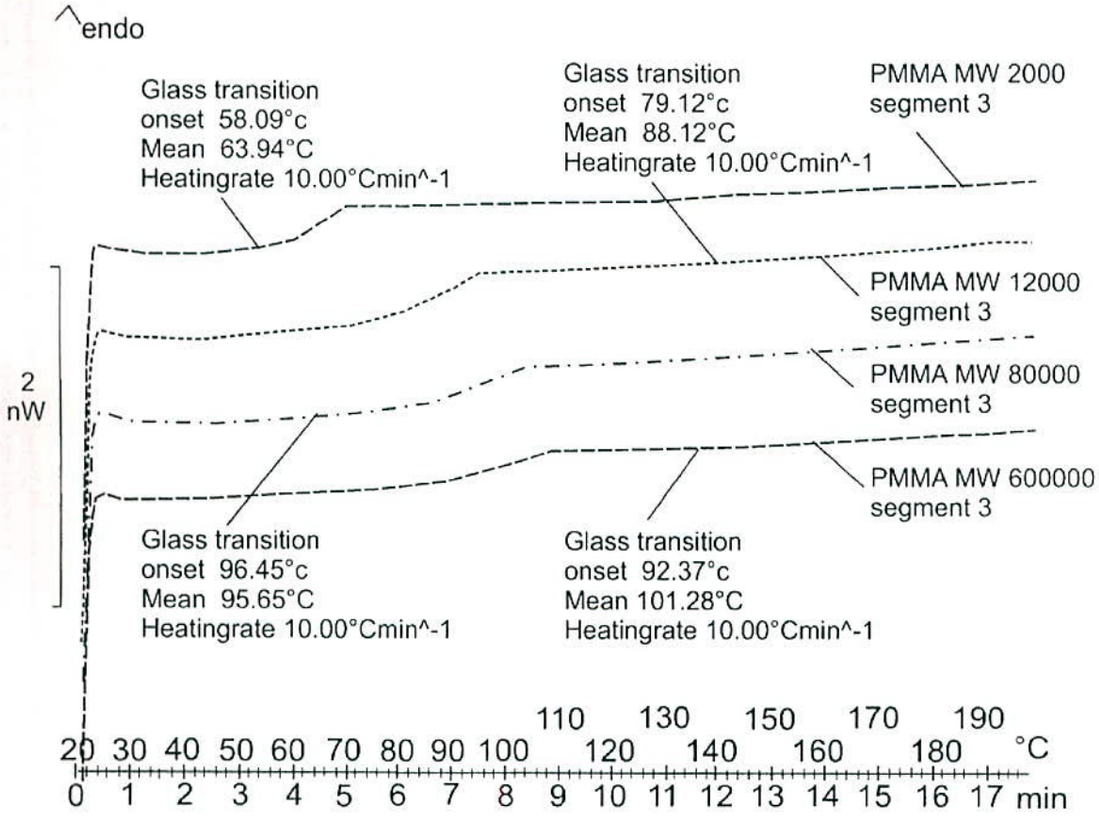

^endo
Glass transition
onset 58.09°c
Mean 63.94°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
Glass transition
onset 79.12°c
Mean 88.12°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
PMMA MW 2000
segment 3
PMMA MW 12000
segment 3
PMMA MW 80000
segment 3
PMMA MW 600000
segment 3
2
nW
Glass transition
onset 96.45°c
Mean 95.65°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
Glass transition
onset 92.37°c
Mean 101.28°C
Heatingrate 10.00°Cmin^-1
20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 °C
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 min

Fig. 7

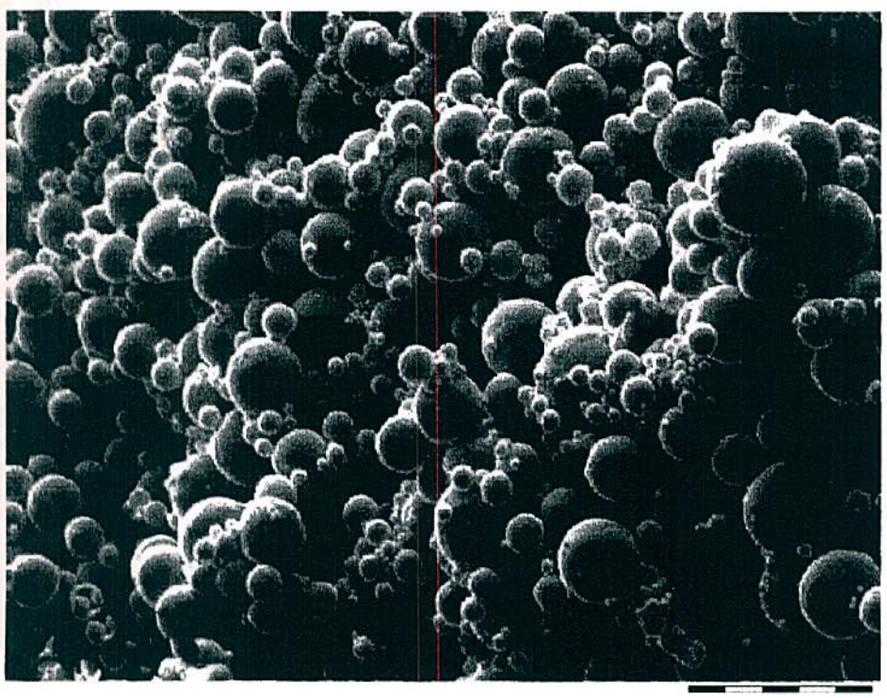

5 µm

Fig. 8

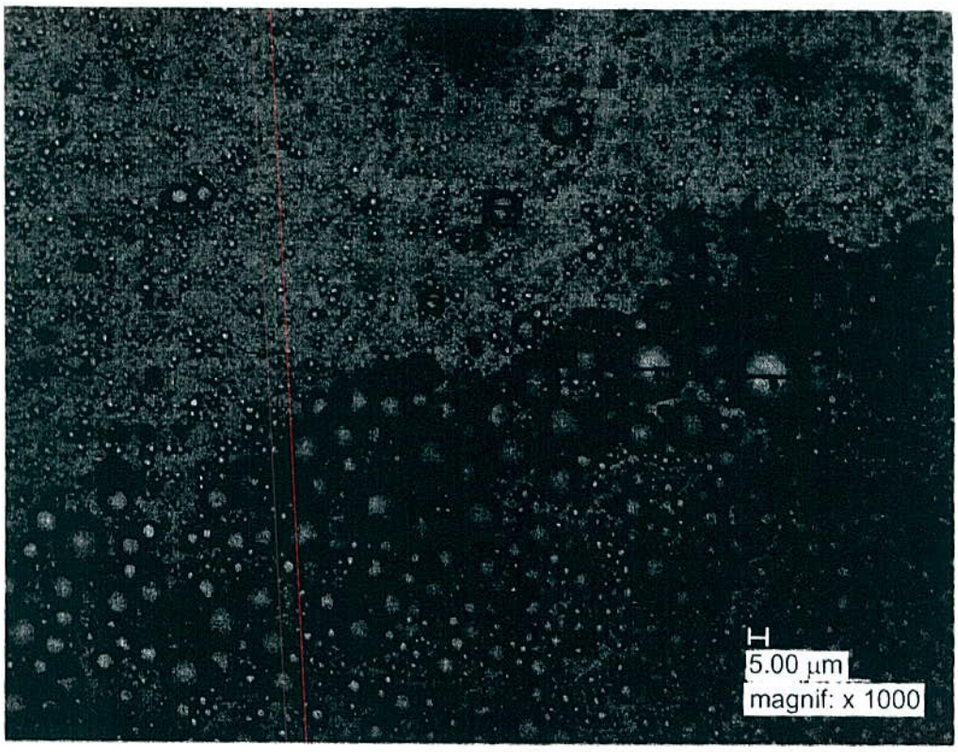


Fig. 9

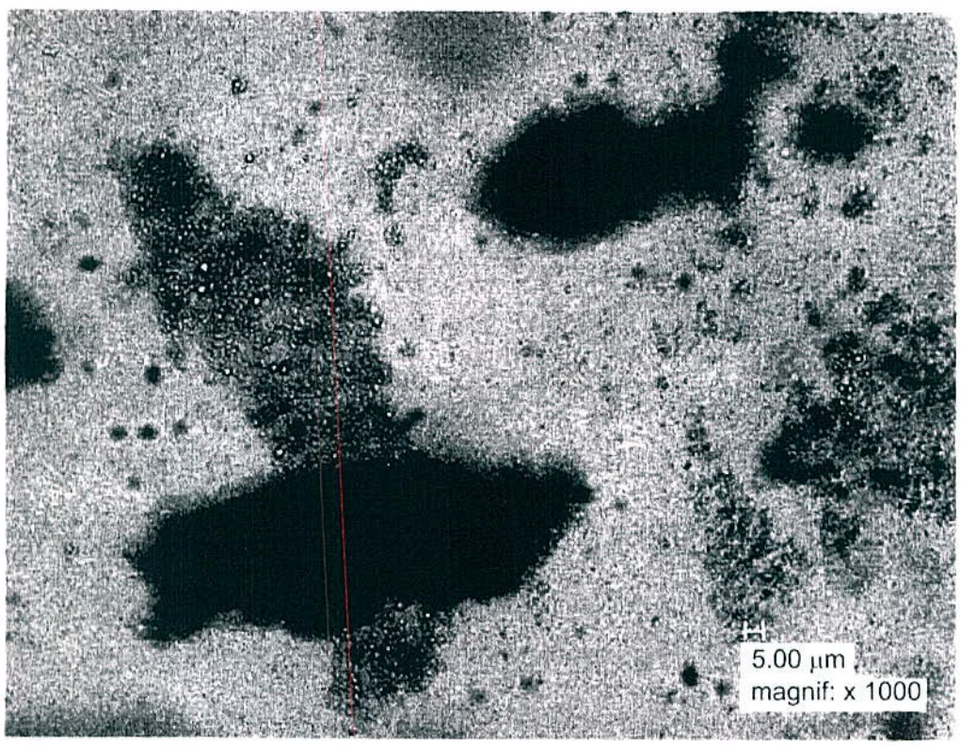


Fig. 10

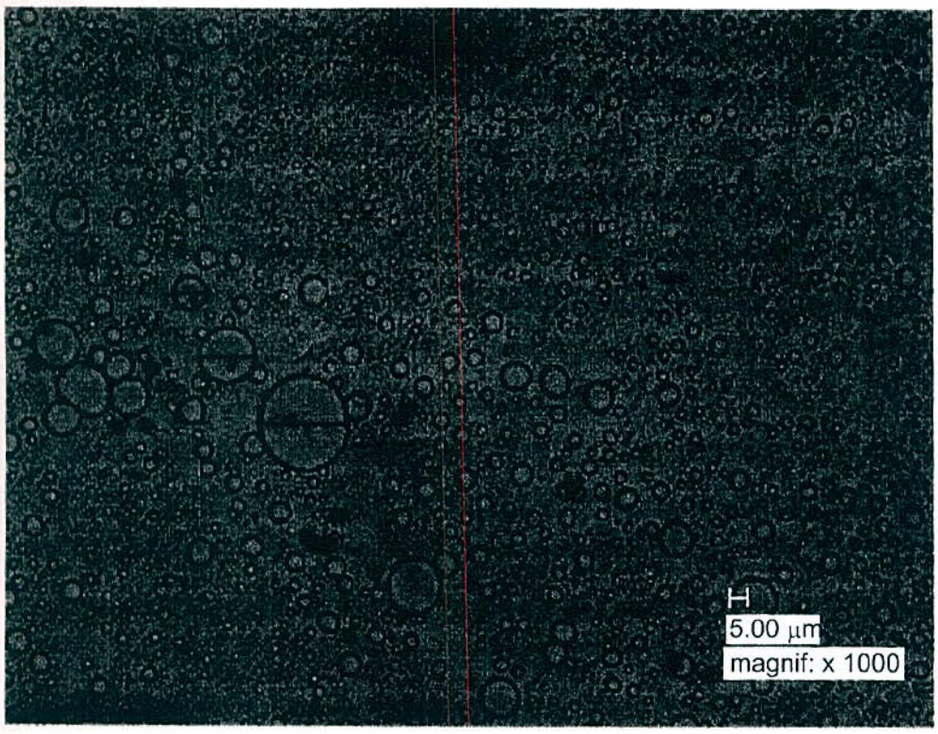


Fig. 11

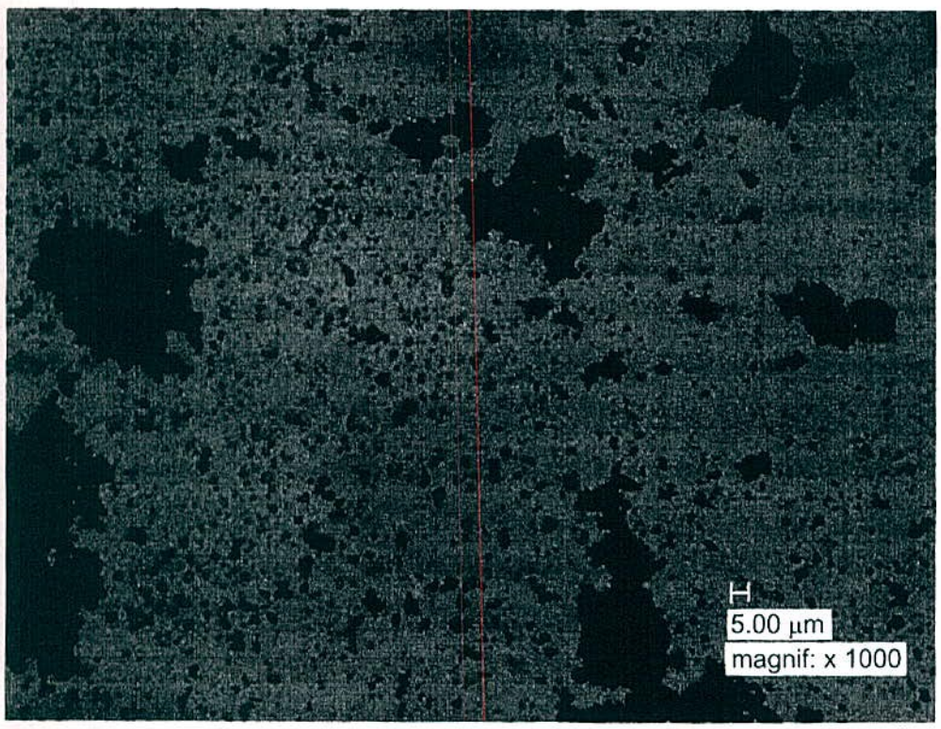


Fig. 12

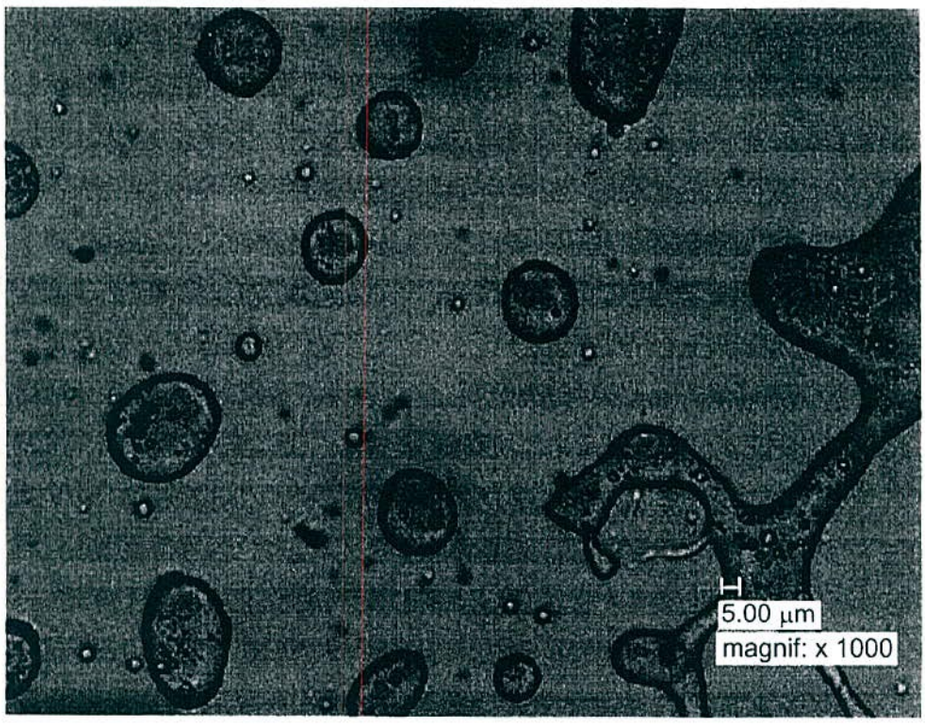

5.00 µm
magnif: x 1000

Fig. 13

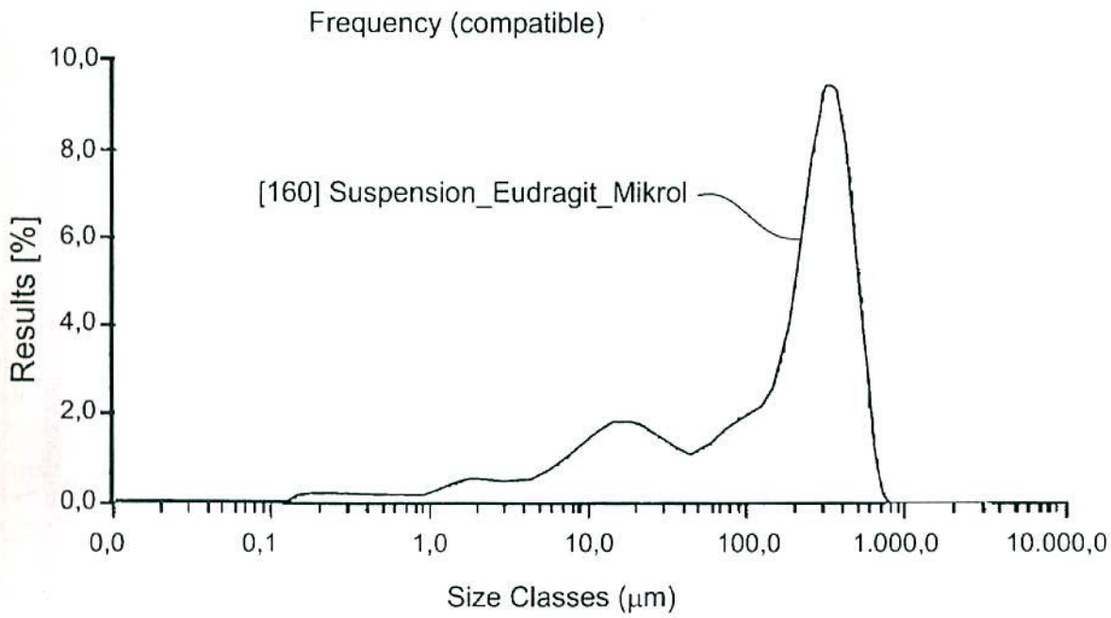

Frequency (compatible)
[160] Suspension_Eudragit_Mikrol
Results [%]
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
0,0
0,1
1,0
10,0
100,0
1.000,0
10.000,0
Size Classes (µm)

Fig. 14

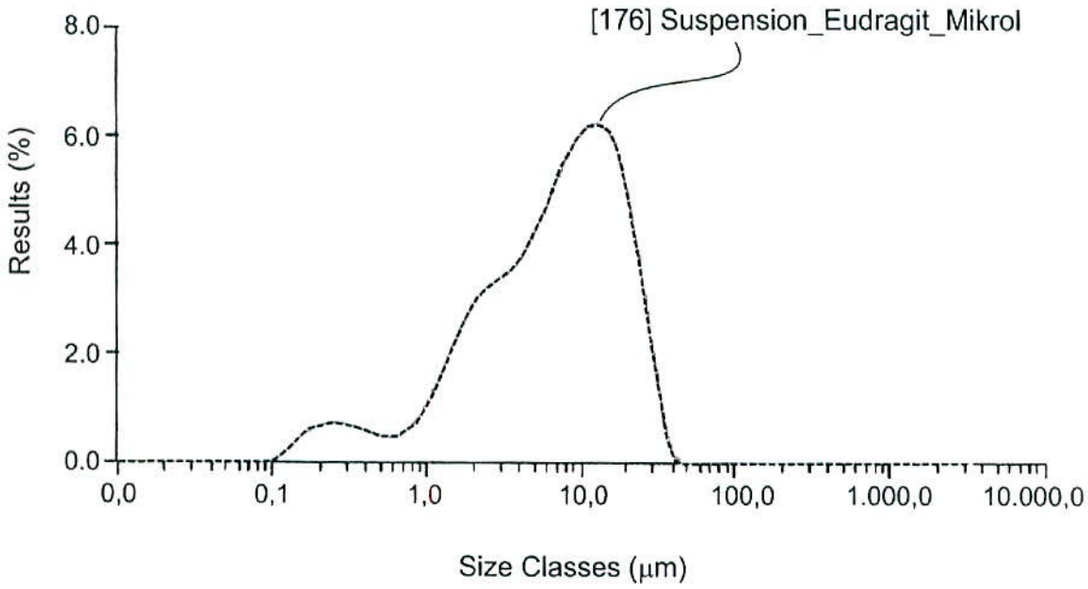

[176] Suspension_Eudragit_Mikrol
Results (%)
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0,0
0,1
1,0
10,0
100,0
1.000,0
10.000,0
Size Classes (µm)

Fig. 15

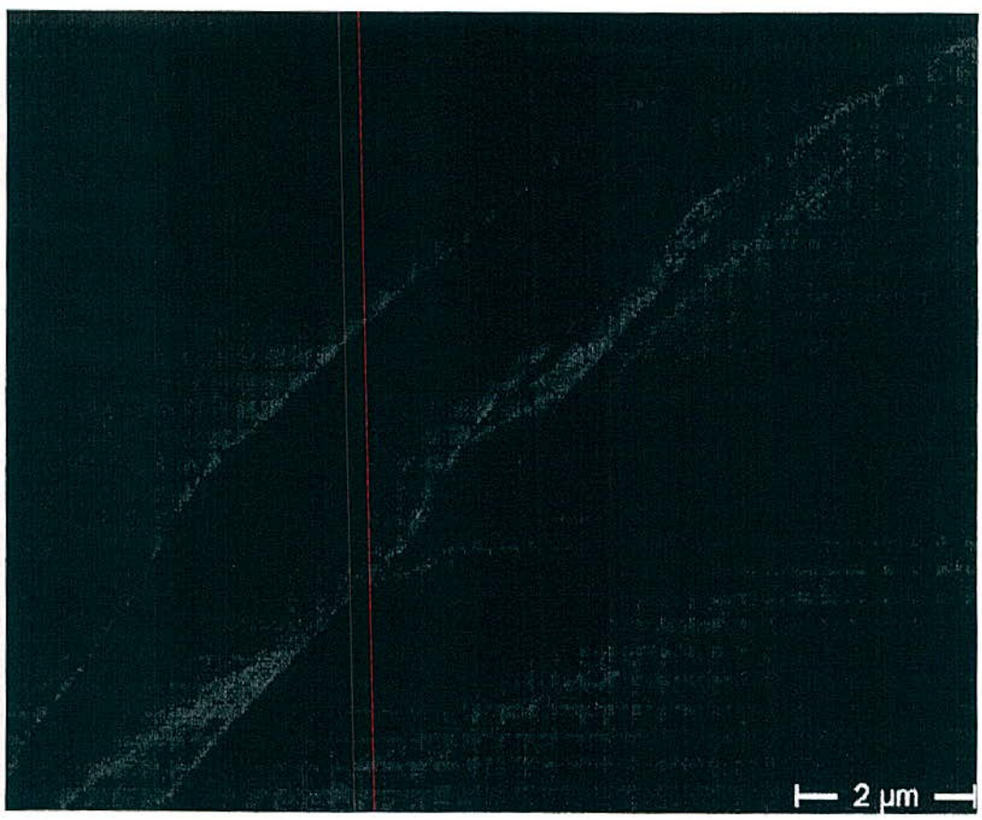

2 µm

Fig. 16

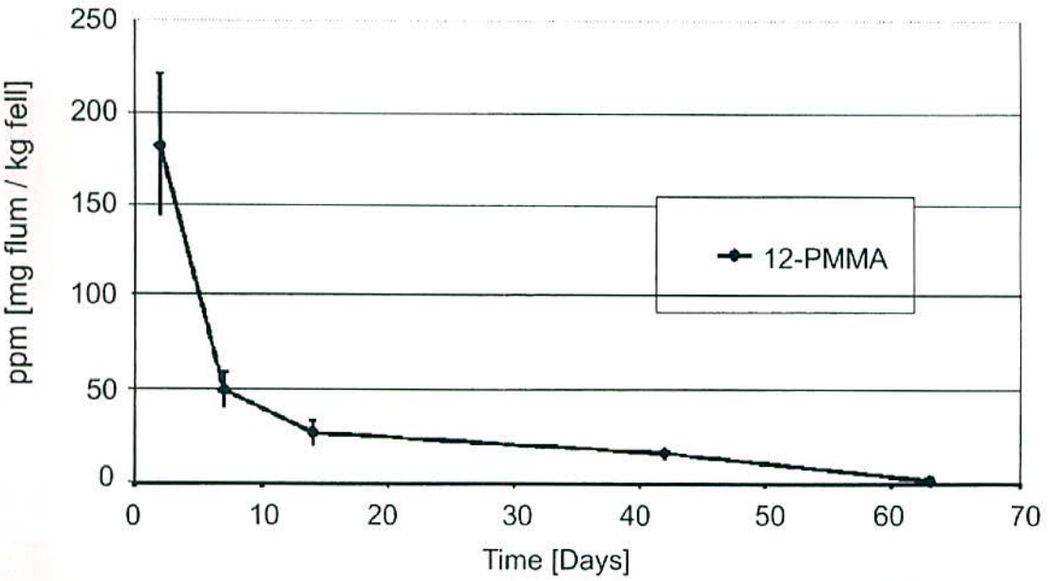

250
200
150
100
50
0
ppm [mg flum / kg fell]
0
10
20
30
40
50
60
70
Time [Days]
12-PMMA

Fig. 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/064424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A01N25/24 A61K8/81 A61Q17/02 A61K9/16 A61K9/50
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01N A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92/01443 A1 (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 6 February 1992 (1992-02-06) claim 1; example 1	1-14
X	WO 97/45012 A1 (UNIV BEN GURION [IL]; YISSUM RES DEV CO [IL]; GODWIN EDGAR JAMES [GB];) 4 December 1997 (1997-12-04) claims 1,5	1-15
X	WO 01/35933 A2 (TAGRA BIOTECHNOLOGIES LTD [IL]; BABTSOV VLADIMIR [IL]; SHAPIRO YURY [I) 25 May 2001 (2001-05-25) claim 1	13,14
A	EP 0 848 950 A2 (ROEHM GMBH [DE] ROEHM GMBH) 24 June 1998 (1998-06-24) claim 1	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 October 2012	23/10/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/064424

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/87243 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]) 22 November 2001 (2001-11-22) claim 1 ---	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/064424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9201443 A1	06-02-1992	CA 2087447 A1	19-01-1992
		EP 0539428 A1	05-05-1993
		IE 912484 A1	29-01-1992
		JP H05509088 A	16-12-1993
		WO 9201443 A1	06-02-1992
		ZA 9105546 A	29-07-1992
WO 9745012 A1	04-12-1997	AU 2967797 A	05-01-1998
		IL 118439 A	29-06-2000
		WO 9745012 A1	04-12-1997
WO 0135933 A2	25-05-2001	AU 774354 B2	24-06-2004
		AU 1298601 A	30-05-2001
		CA 2389688 A1	25-05-2001
		CN 1391467 A	15-01-2003
		EP 1231904 A2	21-08-2002
		EP 2047844 A2	15-04-2009
		GB 2356386 A	23-05-2001
		JP 2003514008 A	15-04-2003
		MX PA02004919 A	14-10-2003
		US 6932984 B1	23-08-2005
		WO 0135933 A2	25-05-2001
		ZA 200203697 A	09-05-2003
EP 0848950 A2	24-06-1998	DE 19653606 A1	25-06-1998
		EP 0848950 A2	24-06-1998
		ES 2183069 T3	16-03-2003
		JP 10182440 A	07-07-1998
		US 5993849 A	30-11-1999
WO 0187243 A1	22-11-2001	AR 029093 A1	04-06-2003
		AU 6392601 A	26-11-2001
		BR 0110885 A	10-06-2003
		EP 1282389 A1	12-02-2003
		JP 2003533456 A	11-11-2003
		US 2001055579 A1	27-12-2001
		US 2003035782 A1	20-02-2003
		WO 0187243 A1	22-11-2001

202

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/064424

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION, OBTENTION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)* 30 August 2012 (30.08.2012)	
Applicant's or agent's file reference BHC108001-WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2012/064424	International filing date *(day/month/year)* 23 July 2012 (23.07.2012)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 27 July 2011 (27.07.2011)
Applicant Bayer Intellectual Property GmbH et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
27 July 2011 (27.07.2011)	11175537.7	EP	16 August 2012 (16.08.2012)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-*bis*)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Yolaine Cussac
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001629

Bogotá D.C., Enero 09 de 2014 - 16:31:47

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A. NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1621	09/01/2014		8.215.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-010828- -00000-0000

Fecha: 2014-01-21 14:32:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

204

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 006397

Bogotá D.C., Enero 21 de 2014 - 14:25:50

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A. NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	6388	21/01/2014		794.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	155.000.00
				$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-010828- -00000-0000

Fecha: 2014-01-21 14:32:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-010828- -00000-0000

Fecha: 2014-01-21 14:32:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204