

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 420**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61P 33/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014 PCT/US2014/014134**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14121064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014 E 14705908 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2950795**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO Y LA CURACIÓN DE LEISHMANIOSIS UTILIZANDO FEXININDAZOL**

30 Prioridad:

**31.01.2013 US 201361758918 P**

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

**13.09.2018**

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)  
3239 Satellite Boulevard  
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**POLLMEIER, MATTHIAS y  
BLAIR, JEFFREY, JYNN**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 681 420 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para el tratamiento y la curación de leishmaniosis utilizando fexinidazol

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a fexinidazol para usar en el tratamiento de una infección por *Leishmania infantum* en un animal canino.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] *Leishmania* es un género de protozoos Trypanosomatid y es el parásito responsable de la enfermedad leishmaniosis que es una enfermedad parasitaria importante y grave que afecta a los seres humanos, caninos, y en un grado menor, los felinos. Las especies de *Leishmania* se propagan a través de los mosquitos del género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo y del género *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo. En los seres humanos, hay varias formas de la enfermedad nombradas por su presentación clínica, incluyendo la leishmaniosis cutánea, mucocutánea o visceral causada por una variedad de especies de *Leishmania*. La causa predominante de la leishmaniosis canina es *L. infantum* (a veces conocido como *L. chagasi* en el Nuevo Mundo) que causa las formas viscerales y cutáneas en perros y la distinción clínica de la forma de la enfermedad es menos importante. *L. infantum* es una causa de todas las formas de enfermedad en seres humanos y los perros sirven como el principal reservorio de infecciones humanas causadas por esta especie (Baneth G et al.). *L. infantum* se distribuye ampliamente en los países templados y subtropicales del sur de Europa, África, Asia, América del Sur y América Central, y la incidencia de *L. infantum* se está expandiendo geográficamente (Dantas-Torres M et al., 2012, Baneth G et al., Peterson CA et al. 2009, Ready PD et al., Miro G et al. 2010).

[0003] La leishmaniosis canina es una enfermedad lentamente progresiva que puede tomar años para convertirse en clínicamente aparente (McConkey SE et al., 2002). Los signos son con frecuencia no específicos y el diagnóstico en las regiones no endémicas a menudo se pasa por alto. Algunos perros parecen resistentes de forma natural a este parásito y pueden actuar como huéspedes reservorios asintomáticos (Grosjean NL et al., 2003). Aproximadamente el 10% de los perros que residen en áreas endémicas desarrollan en realidad la enfermedad clínica (Lindsay DS et al., 2002). Algunos de los signos clínicos descritos con más frecuencia de la leishmaniosis incluyen lesiones de la piel, apatía, fatiga e intolerancia al ejercicio junto con anorexia y pérdida de peso que en último término culminan como enfermedad de desgaste con insuficiencia renal crónica como la principal causa de mortalidad (McConkey SE et al.; Solano -Gallego L et al.). Estas señales pueden ir acompañadas o no de fiebre, linfadenopatía local o generalizada, y hepatoesplenomegalia (NL Grosjean et al., 2003; Lindsay DS et al, McConkey SE et al.; Martínez-Subiela S et al., 2002). La afectación articular también es bastante común y puede presentarse como cojera con articulaciones hinchadas o simplemente como un modo de andar rígido. Los hallazgos menos comunes incluyen lesiones oculares (<5%), diarrea crónica (30%) y, uñas quebradizas deformadas largas (20%) referidas como onicogriposis (Lindsay DS et al., Slappendel RJ et al.).

[0004] En la actualidad hay tres medicamentos aprobados específicamente para el tratamiento de la leishmaniosis canina en Europa: antimonio de N-metil-glucamina (meglumina) (GLUCANTIME®, Merial), miltefosina (MILTEFORAN®, Virbac), y domperidona (LEISHGUARD®, Esteve, España). Los protocolos de tratamiento más comúnmente recomendados para perros con leishmaniosis clínica por parte de grupos veterinarios europeos son antimonio de meglumina o miltefosina en combinación con el alopurinol, un inhibidor de xantina oxidasa con propiedades anti-*Leishmania* (Oliva G et al., Solano-Gallego L et al.). La domperidona es un compuesto antidopaminérgico que se ha demostrado que mejora la respuesta inmunitaria mediada por células a la infección por *Leishmania* en perros. Incluso en combinación con alopurinol, tanto el antimonio de meglumina como la miltefosina no dan lugar a una cura parasitológica el 100% del tiempo, y la recaída de la enfermedad es común (Mana L et al., Mateo M. et al., Solano-Gallego L et al., Oliva G et al.) La domperidona está indicada para la prevención o el tratamiento de casos leves a moderados de leishmaniosis canina y su uso en terapias de combinación está bajo investigación (Solano-Gallego L et al.). Además de la incapacidad de producir una cura parasitológica, todos los protocolos de tratamiento recomendados están asociados con efectos secundarios significativos: el antimonio de meglumina está asociado con nefrotoxicidad y celulitis en el sitio de la inyección, la miltefosina está asociada con vómitos y diarrea, y el alopurinol puede inducir la urolitiasis de xantina (Solano-Gallego L et al.).

[0005] La detección masiva de perros seropositivos, seguido del sacrificio y/o el tratamiento con medicamentos o la aplicación en masa de collares impregnados con deltametrina demostraron tener un impacto en la reducción de la prevalencia de la leishmaniosis humana y canina en áreas endémicas del sur de Europa, África y Asia (Maroli et al, 2001; Mazloumi Gavgani AS et al, 2002), aunque se ha debatido la eficacia de la eliminación de los caninos seropositivos (Dietze R et al, 1997; Moreira Jr. et al, 2004). Estas medidas de control se consideran inaceptables, caras o no eficaces (Gradoni L. et al., 2005). De forma alentadora, Susan Wyllie (Sci Transl Med. 4, 119, 2012) describió recientemente que el fexinidazol era capaz de suprimir la infección debida a la infección por *L. donovani* (especie de *Leishmania* que afecta a los seres humanos). Sin embargo, no se sabe si el fármaco funcionará contra la cepa de *Leishmania* predominantemente canina, *L. infantum*, ni se sabe si la eliminación completa (también denominado en este documento como "curación") de la infección por leishmaniosis canina es posible. Susan Wyllie

(Antimicrobial Agents and Chemotherapy 57, 2, 901-906, 2012) también evaluó el efecto que la modulación de los niveles de nitrorreductasa de *L. donovani* tiene sobre la susceptibilidad a fexinidazol. "Eliminación" o "curación" se consideran que son "completar sustancialmente" si los síntomas clínicos de la leishmaniosis no regresan después del tratamiento farmacológico (a pesar de la reexposición después del tratamiento con fármacos). Además, el modelo de ratón no sintetiza fielmente la infección por *Leishmania* canina. Por ejemplo, los ratones no muestran signos clínicos y no mueren del parásito, mientras que los perros sí. Por lo tanto, una persona experta no puede, con certeza, esperar que un método de tratamiento capaz de reducir el número de parásitos de *L. donovani* en ratones, también evite los signos clínicos y la muerte causada por *L. infantum* en un perro. Añadiendo a la duda de que los parásitos de *Leishmania* son notoriamente resistentes al tratamiento con fármacos y muchos fármacos útiles para combatir otras enfermedades (incluyendo enfermedades causadas por protozoos relacionados) no son eficaces contra *Leishmania*. Por ejemplo, los parásitos de *Leishmania* son bien conocidos por reducir la concentración de fármaco mediante la disminución de la absorción del fármaco y mediante el aumento de flujo de salida/secuestro del fármaco (Haldar, 2011). Por último, los fármacos anti-leishmaniosis son extremadamente tóxicos y por lo tanto están mal tolerados por los seres humanos y animales no humanos por igual.

[0006] Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de procedimientos eficaces y eficientes de erradicar o curar infecciones de *leishmania*.

Referencias.

[0007]

Baneth, G et al. "Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one." Trends in Parasitology Vol. 24, No. 7, pgs 324-30.

Dantas-Torres, F et al. "Canine leishmaniosis in the Old and New Worlds: unveiled similarities and differences." Trends in Parasitology Dec. 2012, Vol. 28, No. 12, pgs 531-38.

Gradoni L. et al., 2005, "Failure of a multi-subunit recombinant leishmanial vaccine (MML) to protect dogs from *Leishmania infantum* infection and to prevent disease progression in infected animals." Vaccine 23:5245-51.

Grosjean NL et al., 2003, "Disputes prevalence of *Leishmania* carriers in the United States - Response." J Am Vet Med Assoc. 222:603-606.

Haldar et al., 2011, "Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniosis: Current Status and Future Directions." Molecular Biology International. 2011.

Lindsay DS et al., 2002, Compend Cont Educ Pract Vet 24:304-312.

McConkey SE et al., 2002, Canine Vet J 43:607-609.

Manna, L. et al. "Real-time PCR assay in *Leishmania*-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol."

The Veterinary Journal 177 (2008) 279-282.

Maroli M. et al., 2001, Med. Vet. Entomol. 15:358-63.

Martinez-Subiela S et al., 2002, "Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniosis." Vet Rec 150:241-244.

Mateo M. et al. "Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis." Parasitol Res. 2009 Jul; 105(1):155-62.

Mazloui Gavani A.S. et al., 2002, Lancet 360:374-9.

Miró, G. et al. "Current situation of *Leishmania infantum* infection in shelter dogs in northern Spain." Parasites & Vectors 2012, 5:60, pgs 1-7.

Moreira Jr. E.D. et al., 2004, Vet. Parasitol. 122:245-52.

Oliva, G. et al. "Guidelines for treatment of leishmaniosis in dogs." JAVMA, Vol 236, No. 11, June 1, 2010.

Petersen CA. "Leishmaniosis, an Emerging Disease Found in Companion Animals in the United States." Topics in Companion Animal Med. Vol. 24, No. 4, November 2009.

Ready, PD. "Leishmaniosis emergence in Europe." Euro Surveill. 2010;15(10):pii=19505.

Solano-Gallego, L. et al. "LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis." Parasites & Vectors 2011, 4:86, pgs 1-16.

Wyllie S et al. "The Anti-Trypanosome Drug Fexinidazole Shows Potential for Treating Visceral Leishmaniosis." Sci Transl. Med 4, 119, 2012.

## **DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN**

[0008] La presente invención demostró por primera vez que el tratamiento con fexinidazol puede eliminar o curar sustancial o completamente la infección por *L. infantum* en caninos. No se observó recaída 180 días después de la iniciación del tratamiento. Tal como se usa en el presente documento, los términos "eliminar" y "erradicar" deben considerarse que tienen significados sinónimos.

[0009] Las composiciones veterinarias para usar tal como se describe en el presente documento pueden estar en forma de formulaciones masticables blandas que son apetecibles para los animales, o cualquier otra forma de dosificación adecuada. Por ejemplo, la formulación puede ser un comprimido, una pasta, una premezcla de pienso, un polvo o un gel. En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir uno o más agentes activos adicionales.

[0010] Se describen aspectos de la invención en las reivindicaciones adjuntas. En particular, la invención proporciona fexinidazol para su uso en el tratamiento de una infección por *Leishmania infantum* en un animal canino, en el que el canino no sufre recaídas durante al menos treinta días después del tratamiento con fexinidazol.

5 [0011] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y son abarcadas por la siguiente descripción detallada.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

10 [0012] Esta descripción no contiene figuras ni dibujos.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

15 [0013] Se describe en el presente documento procedimientos nuevos y no evidentes para la curación de animales que sufren de infección por parásitos de *Leishmania*. Los procedimientos comprenden generalmente administrar a un animal en necesidad del mismo cantidades eficaces de fexinidazol durante un período de tiempo suficiente para eliminar o curar, completa o sustancialmente, la infección por *Leishmania*.

20 [0014] Como se usa en el presente documento, "que cura completamente" y "elimina/erradica completamente" (y sus respectivas variantes gramaticales) son expresiones sinónimas, que significan que un régimen de tratamiento dado ha eliminado > 99% a 100% de los parásitos de *Leishmania* infectantes, y que los signos clínicos debidos a los parásitos de *Leishmania* no regresan. Un canino "completamente curado" de la infección por *Leishmania* es capaz de recuperarse completamente después del tratamiento con fexinidazol, sin signos de recaída, a pesar de la reexposición a los parásitos de *Leishmania* posterior al régimen de tratamiento.

25 [0015] Como se usa en el presente documento, "que cura sustancialmente" y "que erradica sustancialmente" (y las respectivas variantes gramaticales) son expresiones sinónimas, que significan que un régimen de tratamiento dado ha eliminado entre aproximadamente el 85% y el 99% de los parásitos de *Leishmania* infectantes, y que los signos clínicos debidos a los parásitos de *Leishmania* no regresan, o son menores. Un canino "sustancialmente curado" de la infección por *Leishmania* también puede recuperarse completamente, a pesar de la reexposición a los parásitos de *Leishmania* posterior al régimen de tratamiento.

35 [0016] En diversas realizaciones, se administran cantidades suficientes de fexinidazol a los caninos para eliminar cantidades suficientes de parásitos *Leishmania infantum*, de manera que no haya parásitos restantes, o si los hay, el sistema inmunológico del canino es capaz de eliminar los parásitos restantes de *Leishmania infantum* para permitir una recuperación completa. En una realización, no permanecen ni signos clínicos ni niveles detectables de parásitos después de un régimen de tratamiento de fexinidazol suficiente para la eliminación o curación. En una realización particular, no se observan signos clínicos ni niveles detectables de parásitos durante al menos aproximadamente 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 o 180 días después del régimen de tratamiento. En una realización, el canino permanece completamente libre de parásitos durante al menos un año después del régimen de tratamiento, siempre que el canino no se reexponga (durante ese año) a cantidades infectantes de parásitos de *Leishmania infantum*.

45 [0017] En una realización, se administran cantidades suficientes de fexinidazol de acuerdo con un régimen de dosificación suficiente para producir en los caninos niveles en plasma de fexinidazol que sean suficientes para eliminar o cura, sustancial o completamente, las infecciones por *Leishmania infantum*. En una realización particular, los niveles en plasma son suficientes para eliminar o curar completamente las infecciones.

50 [0018] En una realización particular, los niveles plasmáticos de fexinidazol suficientes se consiguen mediante la administración de composiciones veterinarias orales que comprenden una cantidad eficaz de fexinidazol durante un período de tiempo de al menos aproximadamente veinte días. El fexinidazol puede administrarse de acuerdo con cualquier régimen eficaz, incluyendo, pero no exclusivamente, una vez por semana, dos veces por semana, una vez al día, o dos veces al día. Todo lo que se requiere es que el régimen de dosificación mantenga un nivel plasmático de fexinidazol suficiente durante un período de tiempo suficiente para eliminar o curar sustancial o completamente las infecciones por *Leishmania infantum*. En múltiples estudios de dosificación, se demostró que el fexinidazol, administrado por vía oral a los perros en dosis de 50, 200 y 800 mg/kg/día, durante 28 días consecutivos, fue bien tolerado.

60 [0019] Como se usa en el presente documento, las siguientes abreviaturas tienen las siguientes definiciones: "AUCO-24" = área bajo la concentración de plasma frente a la curva de tiempo hasta 24 horas después de la dosificación; "AUCO-t(último)" = área bajo la concentración de plasma frente a la curva de tiempo hasta tiempo finito; "Cmáx" = Concentración máxima en plasma; "CV" = Coeficiente de variación de la media; "LLOQ" = límite inferior de cuantificación; "MS" = espectrometría de masas; "QC" = muestra de control de calidad; "R<sup>2</sup>" = coeficiente de correlación; "RA" = proporción de acumulación; "DE" = Desviación estándar de la media; "STD" = Muestra estándar; "t<sub>1/2, z</sub>" = vida media terminal; "tmáx" = Tiempo para alcanzar la concentración plasmática; y "ULOQ" = límite superior de cuantificación.

[0020] En una realización, el fexinidazol se puede administrar al canino como una suspensión oral acuosa, que comprende 5% de Tween 80 y 0,5% de metil celulosa 400 cP (METHOCEL). Proporcionadas en este formato, las suspensiones de fexinidazol de 5, 20, y 80 mg fexinidazol/ml se pueden preparar de tal manera que 10 ml de cada concentración contiene 50, 200 y 800 mg de fexinidazol, respectivamente.

[0021] Además, el fexinidazol se metabolizó extensamente a los derivados de sulfona y sulfóxido tanto después de una administración única como de una administración repetida. Dado que sólo se observaron efectos menores a la dosis de 800 mg/kg/día, y no se observaron efectos a la dosis de 200 mg/kg/día, los inventores prevén que el nivel mínimo real de efectos no observables (NOEL) puede estar en algún punto entre 200 y 800 mg/kg/día. Además, los inventores esperan que una amplia variedad de regímenes de dosificación estén ahora disponibles para el experto para lograr niveles plasmáticos de fexinidazol necesarios y suficientes. Por ejemplo, y tal como se describe adicionalmente en los Ejemplos siguientes, se espera que cualquier régimen de dosificación que produzca niveles plasmáticos de fexinidazol sustancialmente similares, en comparación con los niveles producidos mediante la administración a los perros de aproximadamente 60 mg/kg/día durante aproximadamente veinte y ocho días, elimine sustancial o completamente los parásitos de Leishmania. La Tabla 1 presenta la exposición sistemática a fexinidazol después de la dosificación de los perros con 50, 200 y 800 mg/kg/día.

Tabla 1. Media ± DE de la exposición sistémica a fexinidazol

Dosis (mg/kg/día)	Día	Perro			Perra		
		C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (último) (ng·hora/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (último) (ng·hora/ml)
50 (n = 3)	D1	31,2 ± 12,4	0,5 ± 0	140 ± 147	42,4 ± 10,6	1 ± 0,87	237 ± 105
	D14	26,5 ± 13	0,5 ± 0	52,1 ± 29,4	41,9 ± 2,2	1,67 ± 0,58	246 ± 117
	D28	20,3 ± 7,89	1 ± 0	124 ± 67	36,3 ± 15,1	1 ± 0	87,1 ± 38,1
200 (n = 3)	D1	54,9 ± 10,8	1 ± 0,87	419 ± 61,4	84,1 ± 36,7	1 ± 0	454 ± 119
	D14	78,1 ± 23,5	1 ± 0,87	452 ± 41,1	77,7 ± 50,8	2 ± 0	443 ± 217
	D28	57,9 ± 12,5	1 ± 0	395 ± 15,8	73 ± 12	1 ± 0	377 ± 83,5
800 (n = 5)	D1	100 ± 21,2	1,1 ± 0,55	776 ± 182	184 ± 75,6	1,2 ± 0,45	895 ± 437
	D14	128 ± 56,9	1 ± 0	929 ± 268	152 ± 44	1,4 ± 0,55	1170 ± 309
	D28	86,2 ± 38,5	1,2 ± 0,4	736 ± 141	101 ± 47,1	1 ± 0	956 ± 378

Tabla 2. Media ± DE de la exposición sistémica al metabolito de sulfona

Dosis (mg/kg/día)	Día	Macho			Hembra		
		C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (último) (µg·hora/ml)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (último) (ng·hora/ml)
50 (n = 3)	D1	7,17 ± 1,74	8 ± 0	126 ± 28,1	10 ± 1,6	6,67 ± 2,31	170 ± 37,8
	D14	5,57 ± 2,19	4 ± 0	78 ± 35,3	9,98 ± 1,25	6,67 ± 2,31	173 ± 26,9
	D28	7,11 ± 1,21	8 ± 0	121 ± 19,1	6,79 ± 0,56	3,33 ± 1,15	107 ± 22,5
200 (n = 3)	D1	17,2 ± 1,69	13,3 ± 9,24	338 ± 50,8	18,1 ± 3,42	12 ± 10,6	358 ± 85,7
	D14	22 ± 5,59	5,33 ± 2,31	387 ± 49,5	21,5 ± 2,42	5,33 ± 2,31	381 ± 61,2
	D28	14 ± 3,31	4 ± 4	258 ± 48	15,4 ± 2,66	11,7 ± 10,1	277 ± 29,9
800 (n = 5)	D1	38,6 ± 2,83	17,6 ± 8,76	705 ± 94,9	33,6 ± 10,9	11,2 ± 7,16	614 ± 216
	D14	34,6 ± 7,42	5,6 ± 2,19	640 ± 163	38,6 ± 4,73	8 ± 0	667 ± 67,8
	D28	20,8 ± 4,14	12,4 ± 9,81	388 ± 68,2 <sup>(1)</sup>	26 ± 7,7	7,2 ± 1,79	477 ± 145 <sup>(1)</sup>
				601 ± 29 <sup>(2)</sup>			693 ± 351 <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>AUC<sub>0-24</sub>; <sup>(2)</sup> n = 2

Tabla 3. Media ± DE de la exposición sistémica al metabolito de sulfóxido

Dosis (mg/kg/día)	Día	Macho			Hembra		
		C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (último) (µg·hora/ml)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (último) (µg·hora/ml)
50 (n = 3)	D1	3,55 ± 1,3	1 ± 0	19,2 ± 5,82	3,97 ± 0,74	1,33 ± 0,58	20 ± 6,81
	D14	2,24 ± 0,45	1 ± 0	8,51 ± 2,53	3,73 ± 0,73	1,67 ± 0,58	18,8 ± 2,06
	D28	1,83 ± 0,57	1,67 ± 0,58	14,2 ± 2,72	2,72 ± 0,73	1 ± 0	9,88 ± 2,72
200 (n = 3)	D1	7,55 ± 1,03	1,67 ± 0,58	50,7 ± 8,61	8,7 ± 3,95	0,83 ± 0,29	52,1 ± 20,6
	D14	8,96 ± 2,53	2 ± 0	56,1 ± 9,96	9,02 ± 3,69	2 ± 0	57,2 ± 24,3
	D28	5,76 ± 1,17	1,33 ± 0,58	42,2 ± 6,46	5,43 ± 0,34	1 ± 0	33,8 ± 1,65

800 (n = 5)	D1	13,4 ± 3,22	1,5 ± 0,71	104 ± 11,3	15,6 ± 4,64	1,6 ± 0,55	121 ± 44,4
	D14	12,5 ± 2,85	1,2 ± 0,45	113 ± 39,9	14,8 ± 5,1	2 ± 1,22	144 ± 37,1
	D28	9,35 ± 3,55	1,6 ± 0,55	74,3 ± 14,4 <sup>(1)</sup> 121 ± 33 <sup>(2)</sup>	9,48 ± 3,38	1,4 ± 0,55	89 ± 45,2
<sup>(1)</sup> AUC0-24; <sup>(2)</sup> n = 2							

Tabla 4. Concentraciones promedio en plasma (ng/ml) de fexinidazol después de administraciones orales individuales (D1) y repetidas (D14 y D28) de fexinidazol a una dosis de 50 y 200 mg/kg/día.

Horas	Dosis (mg/kg/d)	
	50	200
Día 1	[Fexinidazol en plasma] (ng/ml)	
0	< 5	< 5
0,5	34,5	52,1
1	30,3	61,3
2	23,8	45,9
4	12,6	22,6
8	< 5	9,9
24	< 5	13,0
Día 14	[Fexinidazol en plasma] (ng/ml)	
0	< 5	16,6
0,5	28,8	53,4
1	29,5	63,2
2	26,8	70,2
4	~ 9	27,6
8	< 5	13,5
24	< 5	10,2
Día 28	[Fexinidazol en plasma] (ng/ml)	
0	< 5	< 5
1	28,3	65,4
2	17,5	44,6
4	14,3	23,5
8	~ 5	12,4
24	< 5	12,4

5 [0022] Utilizando los datos y los procedimientos descritos en este documento, un experto en la materia puede modificar el régimen de dosificación del fexinidazol, con sólo el esfuerzo de optimización de rutina, para conseguir niveles en plasma de fexinidazol suficientes para curar sustancial o completamente caninos de parásitos de *Leishmania*. Como se detalla en los Ejemplos siguientes, una dosis oral de fexinidazol de 60 mg/kg/día, durante 28 días, fue suficiente para curar caninos de parásitos de *Leishmania*. Por lo tanto, en una realización, el tratamiento de una infección por *Leishmania infantum* comprende administrar a un canino infectado con el parásito *leishmania infantum* una cantidad suficiente de fexinidazol, de manera que, en un día determinado durante el tratamiento, la concentración plasmática de fexinidazol excede de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 30 ng/ml durante al menos aproximadamente 1 hora durante dicho día. En una realización particular, la concentración plasmática de fexinidazol excede de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 30 ng/ml durante al menos aproximadamente 2 horas durante dicho día. En otra realización, la concentración plasmática se mide para ser mayor que aproximadamente 30 ng/ml hasta más de aproximadamente 60 ng/ml durante por lo menos 1 punto de tiempo durante dicho día.

20 [0023] En otra realización, el tratamiento de veintiocho días se puede utilizar para eliminar sustancial o completamente los parásitos, curando así sustancial o completamente los caninos de los parásitos infectantes. En una realización particular, la administración de 60 mg/kg/día a un canino infectado con *Leishmania infantum* es suficiente para curar sustancial o completamente el canino de la infección. En una realización más particular, el canino está completamente curado.

25 [0024] En aún otra realización, una cantidad que cura por completo del parásito de fexinidazol es de aproximadamente 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg/kg/día.

30 [0025] Las composiciones veterinarias orales descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, composiciones masticables blandas y comprimidos masticables. La descripción incluye al menos las siguientes características:

(a) composiciones veterinarias orales de sabor agradable, incluyendo composiciones masticables blandas y comprimidos masticables, que proporcionan una eficacia superior y sorprendente contra los parásitos de Leishmania que comprenden una cantidad eficaz, incluyendo una cantidad que cura sustancialmente o una cantidad que cura completamente, de al menos fexinidazol junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

5 (b) procedimientos para el tratamiento y/o prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición veterinaria oral que comprende al menos fexinidazol junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(c) uso de composiciones veterinarias orales que comprenden al menos fexinidazol, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la prevención o el tratamiento de parásitos de animales.

10 (d) procedimientos para el tratamiento y/o prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos fexinidazol, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(e) uso de composiciones veterinarias orales que comprenden al menos fexinidazol, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en el tratamiento y/o prevención de una infestación e infecciones parasitarias en un animal;

15 (f) una composición oral masticable que comprende fexinidazol para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección o infestación parasitaria en un animal; y

(g) el uso de fexinidazol en la preparación de una composición veterinaria masticable oral para el tratamiento, curación y/o eliminación, sustancial o completa, de una infección o infestación parasitaria en un animal.

20 **[0026]** A menos que se indique lo contrario, los términos técnicos se usan de acuerdo con el uso convencional. Las definiciones de términos comunes en biología molecular pueden encontrarse en Benjamin Lewin, Genes V. publicado por Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew et al. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, publicado por Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); y Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, publicado por VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8). Los términos singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Del mismo modo, la palabra "o" pretende incluir "y" menos que el contexto indique claramente lo contrario. La palabra "o" significa cualquier miembro de una lista en particular y también incluye cualquier combinación de los miembros de esa lista.

30 **[0027]** El término "animal" se utiliza se utiliza en el presente documento para incluir todos los mamíferos, aves y peces. El animal como se usa en el presente documento se puede seleccionar del grupo que consiste en equino (por ejemplo, caballos), canino (por ejemplo, perros, lobos, zorros, coyotes, chacales), felino (por ejemplo, leones, tigres, gatos domésticos, gatos salvajes, otros gatos grandes, y otros felinos incluyendo guepardos y lince), bovino (por ejemplo, ganado), porcino (por ejemplo, cerdo), ovino (por ejemplo, ovejas, cabras, llamas, bisontes), aviar (por ejemplo, pollo, pato, ganso, pavo, codorniz, faisán, loro, pinzones, halcón, cuervo, avestruz, emu y casuario), peces (por ejemplo, tilapia, siluro, trucha, salmón, lubina, carpa, marisco, atún, bacalao), primate (por ejemplo, prosimio, tersio, mono, gibón, simio), y los seres humanos. El término "animal" también incluye un animal individual en todas las etapas del desarrollo, incluyendo etapas embrionarias y fetales.

40 **[0028]** Por "que trata" o "tratar" o "tratamiento" se entiende la aplicación o administración de una composición a un animal que tiene una infestación parasitaria para el curado (eliminación) del parásito o la reducción del número de parásitos que infestan el animal sometido a tratamiento. Por otra parte, la curación puede ser sustancial o completa, y se hace constar que las composiciones de la invención también pueden usarse para prevenir dicha infestación parasitaria.

50 **[0029]** Las composiciones se administran en cantidades eficaces de forma parasitocida que son adecuadas para controlar el parásito en cuestión en el grado deseado, incluyendo la erradicación/eliminación o curado sustancial o completa, y tal como se describe a continuación. En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una única plaga o combinaciones de las mismas. La expresión "cantidad eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa una concentración del agente activo en la composición suficiente para provocar la respuesta biológica deseada contra el parásito o parásitos diana tras la administración de la composición al animal, tal como se mide mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en los Ejemplos de este documento. La cantidad eficaz puede dar lugar a la cura sustancial o completa de la infección parasitaria.

60 **[0030]** En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" del agente activo en la composición proporcionará una eficacia de al menos el 70% contra el parásito diana en comparación con un control no tratado. En otras realizaciones, "una cantidad eficaz" del agente activo puede proporcionar una eficacia de al menos el 80%, o al menos el 85% en comparación con controles no tratados. Más típicamente, "una cantidad eficaz" del agente activo proporcionará una eficacia de al menos 90%, al menos 93%, al menos 95% o al menos 97% contra el parásito diana. En ciertas realizaciones, el término "cantidad eficaz" proporcionará una eficacia de entre 99 y 100%.

65 **[0031]** Más específicamente, y coherente con las definiciones anteriormente citadas, una "cantidad eficaz que erradica/cura sustancialmente" significa por lo tanto una "cantidad eficaz" suficiente para "eliminar sustancialmente" la infección parasitaria (es decir, una eliminación o curación del 85% a 99%). Del mismo modo, una "cantidad eficaz

que erradica/cura completamente" significa por lo tanto una "cantidad eficaz" suficiente para "eliminar/curar completamente" la infección parasitaria (es decir, 99% a 100% de eliminación/cura).

[0032] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "de sabor agradable" significa una composición veterinaria oral que es fácilmente aceptada por los caninos, incluyendo perros, sin ninguna persuasión o con algo de persuasión. Las composiciones de sabor agradable son composiciones que puntúan al menos 2 utilizando un método de evaluación de la palatabilidad en el que los dueños de los perros puntúan la composición de 0 a 3, en el que los perros con calificación 0 no consumen la composición; perros con calificación 1 consumen la composición después de algún tiempo; perros con calificación 2 consumen la composición con un poco de persuasión y los perros con calificación 3 consumen la composición fácilmente. Una persona experta está bien versado en estos estándares de palatabilidad y regímenes de puntuación.

[0033] En una realización, el fexinidazol se suministra como comprimidos, incluyendo comprimidos de sabor agradable. Los perros infectados se pueden administrar con 60 mg/kg/día de fexinidazol durante veinte y ocho días para tratar infecciones de *Leishmania infantum*. En otra realización, el tratamiento de perros durante veintiocho días cura completamente la infección por parásitos *Leishmania infantum*. En una realización particular, no hay ninguna recaída durante al menos los 180 días siguientes al régimen de tratamiento.

[0034] En otra realización, la dosis diaria para perros puede ser alrededor de 100 mg/kg. Los comprimidos pueden contener, por ejemplo, 500 mg de fexinidazol. En tal caso, un comprimido de 500 mg trataría a un perro de 10 kg. El comprimido también puede estar ranurado para dar cabida a perros de tamaño intermedio.

[0035] Ahora que se ha proporcionado la presente descripción, los expertos en la técnica entenderán inmediatamente que los niveles de curado de los parásitos del fexinidazol pueden conseguirse (en el canino afectado) mediante cualquier medio razonable. Por ejemplo, el fexinidazol puede proporcionarse no sólo como un comprimido, sino mediante cualquier otra forma de dosificación adecuada. En una realización, el fexinidazol se puede administrar por vía oral, tópica, parenteral, subcutánea, transdérmica, o cualquier otro medio de administración razonable. En otra realización, el fexinidazol puede proporcionarse como una suspensión, un puré, una cápsula, un comprimido, una masticación blanda, una pasta, un gel, una solución tópica, o cualquier otra forma de dosificación adecuada.

#### Agentes activos adicionales

[0036] También se describen en el presente documento composiciones veterinarias masticables (incluyendo masticables blandas) que comprenden al menos fexinidazol y al menos otro ingrediente activo, formulados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones masticables particularmente útiles se describen en US 20130203692 A1.

[0037] Los agentes activos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, agentes anti-parasitarios e insecticidas. Los agentes anti-parasitarios pueden incluir agentes ectoparasiticidas y/o endoparasiticidas.

[0038] Los agentes farmacéuticos veterinarios que pueden ser incluidos en las composiciones descritas en el presente documento son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo Plumb' Veterinary Drug Handbook, quinta edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, novena edición, (enero de 2005)) e incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofen, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, afoxolaner, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrógenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, basado en anfotericina B lipídica, ampicilina, amprolio, antiácidos (orales), antiveneno, apomorfona, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspiring, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budesonida, buprenorfina, buspirona, busulfan, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanilo de sodio, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil, cefazolina sódica, cefixima, clorsulon, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetan disódica, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón vegetal (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clortiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colquicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de





aglicona de avermectina. Ejemplos de compuestos de lactona macrocíclica que pueden usarse en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1.694.554 y milbemicinas incluyendo, pero no limitadas a, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A3, milbemicina A4, oxima de milbemicina, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

[0042] Los compuestos de lactona macrocíclica son conocidos en la técnica y se pueden obtener fácilmente en el mercado o a través de técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a la literatura técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, a la obra "Ivermectin and Abamectin", 1989, por MH Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicada por Springer Verlag., O Albers-Schonberg et Alabama. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, N° 1, julio de 1993, 5-15. Para milbemicinas, se puede hacer referencia, entre otras cosas, a Davies HG et al., 1986, "Avermectins and milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, la Patente de Estados Unidos N° 4.134.973 y EP 0 677 054.

[0043] La estructura de las avermectinas y las milbemicinas está estrechamente relacionada, por ejemplo, mediante el intercambio de un anillo de lactona macrocíclica compleja de 16 miembros. Las avermectinas de productos naturales se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.310.519 y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la Patente de Estados Unidos No. 4.199.569. También se hace mención de las patentes de Estados Unidos Nos. 4.468.390, 5.824.653, EP 0 007 812 A1, Patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916, y la patente de Nueva Zelanda N° 237 086, entre otras. Las milbemicinas naturales se describen en la Patente de Estados Unidos N° 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" ed 12., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). La latidectina se describe en los "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pág. 263- 286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y EP 0 667 054.

[0044] La invención se describirá a continuación adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

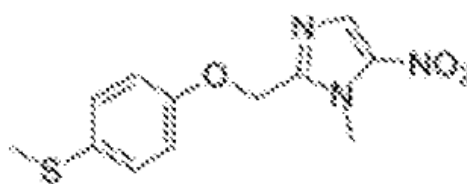
## **EJEMPLOS**

[0045] *Resumen de Toxicología.* En ratones y ratas, la dosis máxima de fexinidazol (FEX) después de la administración oral es de 10 g/kg de peso corporal. Se completaron los estudios de toxicología en beagles con dosis diarias de hasta 125 mg/kg/día durante 90 días (13 semanas) sin observar episodios adversos (AE). Los estudios de toxicidad reproductiva no indicaron efectos embriotóxicos para ratas o conejos después de la administración oral de 200 mg/kg durante 10 días y 40 mg/kg durante 13 días, respectivamente. Además, la mutagenicidad de células de mamífero en un estudio de micronúcleo de la médula ósea fue negativa en todas las concentraciones de ensayo (500, 1000 y 2000 mg/kg), y FEX no induce daño cromosómico in vitro o in vivo. Por último, en lo que respecta a PK, el FEX marcado y sus metabolitos se excretaron en 3 días en las heces (52-58%) y orina (36-40%). Los metabolitos principales son el sulfóxido, la sulfona, y los correspondientes fragmentos fenólicos. El sulfóxido y la sulfona fueron activos contra amastigotes de *Leishmania donovani* crecidos en los macrófagos, mientras que el compuesto parental (FEX) era inactivo (Wyllie S et al., 2012).

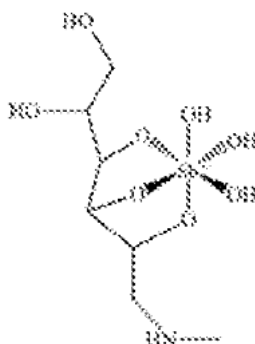
### **Ejemplo 1 - Eficacia de fexinidazol en perros infectados con *L. infantum***

[0046] En un estudio clínico, los perros infectados con *L. infantum* fueron tratados con antimonio de meglumina (GLUCANTIME®, Merial) como control positivo, o FEX (Tabla 5). Se formaron ocho bloques de dos animales basados en títulos de anticuerpos y puntuaciones biológicas. Seis perros en cada grupo fueron infectados naturalmente mediante su introducción en un área endémica durante dos años y dos perros en cada grupo se infectaron artificialmente mediante la administración intravenosa de una cantidad conocida de parásitos recuperados del bazo de un perro infectado.

[0047] El primer grupo (FEX) se comparó con el segundo grupo, que se trató con 27 mg/kg GLUCANTIME (antimonio de meglumina, o 100 mg/kg de dNMA) "GLU", durante 28 días.



"Fexinidazol"



“Antimoniato de meglumina”

20 **[0048] Variables.** La puntuación clínica es una puntuación aditiva de varios signos clínicos (condición corporal, linfadenopatía, esplenomegalia, apetito, comportamiento, color de la membrana de las mucosas, dermatopatología, signos oculares, signos digestivos, artropatía) evaluados antes del tratamiento y en los días 7, 14, 21, 28, 57, 184, 219, 254, 282, 310, 345, 400 y 436. La puntuación biológica global es una puntuación aditiva basada en la gravedad de los cambios en los valores de hematología/química (creatinina, proteína en la orina/creatinina, hematocrito, globulina, ALAT), evaluados antes del tratamiento y en los días 28, 57 y 181. Los títulos de anticuerpos inmunofluorescentes de *L. infantum* (IFAT) se determinaron a partir de muestras recogidas antes del tratamiento y en los días 28, 57, y 181. Finalmente, la PCR cuantitativa (qPCR) para *L. infantum* se llevó a cabo en aspirados de bazo recogidos antes del tratamiento y en los días 28, 57, 142, 184, y 373.

Tabla 5. Detalles del estudio

Grupo	Activo	Dosis	Ruta	Día	No. total de animales
1	Glucantime	100 mg/kg de dNMA una vez	SC	0-27	8
2	Fexinidazol	60 mg/kg una vez al día	PO	0-27	8

Tabla 6. Puntuaciones clínicas

Grupo	Bloque	Puntuación clínica en el día													
		-7	7	14	21	28	57	184	219	254	282	310	345	400	436
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	2	0	2	3	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1	3	3	7	7	9 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	4	2	1	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1	5	2	2	0	0	0	0	0	0	3	3	2	0	1	4
1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	7	0	0	0	2	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1	8	0	0	0	- <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	1	6	4	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2	3	4	6	3	0	1	0	0	1	4	2	2	2	1	0
2	4	6	6	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
2	5	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2	6	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Promedio	Grupo 1	1,1	1,3	1,1	2,1	1,33	1,33	0,0	0,0	1,0	1,0	0,7	0,0	0,3	1,3
	Grupo 2	2,4	2,8	1,6	0,5	0,5	0,8	0,1	0,1	0,5	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4

<sup>1</sup> El Grupo de perros 1 bloque 3 se extrajo en el día 28 debido al deterioro continuo

<sup>2</sup> El Grupo de perros 1 bloque 8 se extrajo en el día 20 debido a la toxicidad por GLUCANTIME

<sup>3</sup> El Grupo de perros 1 bloques 2,4 y 7 se extrajeron después del día 184 debido a la falta de eficacia del GLUCANTIME

<sup>3</sup> El grupo de tratamiento 1 en D28 y D57 incluyen datos de D21 del perro del grupo 1, bloque 3, transportado

5 Tabla 7. Puntuaciones biológicas globales

Grupo de tratamiento	Bloque	Puntuación biológica global			
		Día -14	Día 28	Día 57	Día 181
1	1	3	2	1	0
1	2	7	3	1	6
1	3	2	2 <sup>1</sup>	-	-
1	4	2	3	1	2
1	5	6	2	1	3
1	6	1	1	4	3
1	7	1	4	4	2
1	8	3	5 <sup>2</sup>	-	-
2	1	4	3	2	0
2	2	7	2	0	1
2	3	5	1	2	0
2	4	2	1	2	0
2	5	5	2	3	0
2	6	3	3	3	3
2	7	1	0	0	0
2	8	0	0	0	1
Promedio	Grupo 1	3,1	2,4	2,0 <sup>3</sup>	2,7
	Grupo 2	3,4	1,5	1,5	0,6

<sup>1</sup>Animal en el grupo 1 bloque 3 se extrajo en D28 debido al deterioro continuo

<sup>2</sup>Animal en el grupo 1 bloque 8 (grupo 1 bloque 8) se extrajo en D20 debido a la toxicidad por GLUCANTIME. La puntuación se calculó de las muestras recogidas en D16.

10 <sup>3</sup> El grupo de tratamiento 1 en D57 y D181 incluyen datos de D28 del perro del grupo 1, bloque 3, transportado

Tabla 8. Títulos de anticuerpos IFAT de *L. infantum*

Grupo de tratamiento	Bloque	Títulos de anticuerpos IFAT de <i>L. infantum</i> en el día			
		-14	28	57	181
1	1	> 1/10 240	1/10 240	1/1 180	1/1,280
1	2	1/10 240	1/5 120	1/1 180	1/10,240
1	3	1/10 240	1/2 560 <sup>1</sup>	-	-
1	4	1/10 240	1/2 560	1/1 180	1/5,120
1	5	1/5 120	1/5 120	1/2 560	1/5,120
1	6	1/5 120	1/5 120	1/1 180	1/1,280
1	7	1/5 120	1/2 560	1/1 180	1/10,240
1	8	1/2 560	1/2 560 <sup>2</sup>	-	-
2	1	> 1/10 240	1/5 120	1/2 560	1/5,120
2	2	1/10 240	1/2 560	1/640	1/640
2	3	1/10 240	1/5 120	1/1 180	1/1,280
2	4	1/10 240	1/5 120	1/1 180	1/2,560
2	5	1/5 120	1/1 180	1/640	1/640
2	6	1/5 120	1/5 120	1/1 180	1/10,240
2	7	1/5 120	1/1 180	1/320	1/320
2	8	1/5 120	1/80	1/80	1/80

<sup>1</sup>Animal extraído en el D28

15 <sup>2</sup>Animal extraído en el D16. Resultado de la muestra recogida en el día 16

Tabla 9. Resultados de qPCR

Grupo de tratamiento <sup>1</sup>	Bloque	qPCR (log copias/ml) en el día					
		-7	28	57	142	184	373
1	1	5,12	BLOQ <sup>1</sup>	BLOQ	BLOQ	BLOQ	3,83
1	2	6,87	5,77	5,14	5,57	7,01	4
1	3	6,17	6,40 <sup>2</sup>	-	-	-	-
1	4	6,70	5,81	4,78	3,94	5,62	4
1	5	5,81	4,04	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ

1	6	4,38	3,73	BLOQ	BLOQ	3,97	5,23
1	7	6,40	5,93	4,93	4,73	5,53	4
1	8	5,10	5,63 <sup>3</sup>	-	-	-	-
2	1	7,19	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	2	7,11	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	3	5,21	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	4	5,57	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	5	6,58	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	6	5,81	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	7	6,01	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	8	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ

BLOQ = Por debajo del nivel de cuantificación = < log 3,64 copias/mL de aspirado de bazo

<sup>2</sup>Animal retirado en D28;

<sup>3</sup>Animal retirado en D16;

<sup>4</sup>Animales retirados después de D184

**Conclusión: el procedimiento de curación del parásito *Leishmania* descrito produce resultados inesperados.**

- 5 [0049] Las infecciones parasitarias de *Leishmania* han sido notoriamente difícil de eliminar o curar en animales, incluyendo perros. Además, los parásitos de *Leishmania* resisten los fármacos actualmente disponibles, que son tóxicos y generalmente no bien tolerado por los animales infectados. Finalmente, la especie *Leishmania* muestra una amplia variación en su sensibilidad y resistencia a los diversos fármacos, por lo que es imposible predecir de antemano qué compuestos pueden eliminar o curar las infecciones parasitarias con eficacia. Por lo tanto, a pesar de que Susan Wyllie había mostrado de forma alentadora que el fexinidazol era capaz de suprimir la infección por *L. donovani* en ratones (Sci Transl. Med 4, 119, 2012), un experto no podría haber predicho la eficacia de curación completa confirmada por qPCR del fexinidazol contra un parásito diferente de *Leishmania* (*L. infantum* v. *L. donovani*) en un animal diferente (canino v. ratón).
- 10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Fexinidazol para su uso en el tratamiento de una infección por *Leishmania infantum* en un animal canino, en el que el animal canino no sufre recaídas durante al menos treinta días después del tratamiento con fexinidazol.
2. Fexinidazol para su uso, según la reivindicación 1, en el que la cantidad de fexinidazol administrada es suficiente para producir una concentración en plasma de fexinidazol que excede 10 ng/ml durante al menos 1 hora durante cada día del transcurso de la administración de fexinidazol.
- 10 3. Fexinidazol para su uso, según cualquier reivindicación anterior, en el que la cantidad de fexinidazol administrada es suficiente para producir una concentración en plasma de fexinidazol que excede 30 ng/ml durante al menos 2 horas durante cada día.
- 15 4. Fexinidazol para su uso, según cualquier reivindicación anterior, en el que la cantidad de fexinidazol administrada es suficiente para producir una concentración en plasma de fexinidazol que es mayor que 60 ng/ml durante al menos 1 punto de tiempo durante cada día.
- 20 5. Fexinidazol para su uso, según cualquier reivindicación anterior, en el que el fexinidazol se administra oralmente durante el transcurso de al menos veinte días.
6. Fexinidazol para su uso, según cualquier reivindicación anterior, en el que el fexinidazol se administra durante al menos veintiocho días.
- 25 7. Fexinidazol para su uso, según cualquier reivindicación anterior, en el que el fexinidazol está micronizado y suspendido en una solución de agua y DMSO.
8. Fexinidazol para su uso, según cualquier reivindicación anterior, en el que el animal canino no sufre recaídas durante al menos 180 días después del tratamiento con fexinidazol.
- 30 9. Fexinidazol para su uso, según cualquier reivindicación anterior, en el que el fexinidazol se metaboliza a fexinidazol sulfona y/o sulfóxido de fexinidazol.