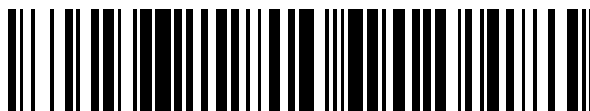


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 621**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 33/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/EP2011/063129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12013791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11743497 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2598151**

54 Título: **Composiciones para tratar la infestación por el gusano de corazón**

30 Prioridad:

**30.07.2010 US 369472 P**

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

**24.06.2019**

73 Titular/es:

**CEVA SANTÉ ANIMALE SA (100.0%)  
10 Avenue de la Ballastière  
33500 Libourne Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**FORGET, PATRICK;  
KALTSATOS, VASSILIOS y  
WARIN, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 717 621 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

Composiciones para tratar la infestación por el gusano de corazón

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a una composición antiparasitaria mejorada para controlar la infestación por el gusano de corazón en un sujeto animal. La presente invención también proporciona nuevas vías y regímenes de administración.

**Antecedentes**

10 El gusano de corazón es un nematodo parásito (especialmente *Dirofilaria immitis* y *Dirofilaria repens*) que se transmite de hospedador a hospedador por medio de las picaduras de mosquitos. El hospedador definitivo es el perro, pero también puede infectar a gatos, lobos, coyotes, zorros y otros animales, tales como hurones, leones marinos e incluso ganado bovino y seres humanos. El parásito se denomina habitualmente "gusano de corazón" porque la etapa reproductiva adulta de su ciclo vital reside principalmente en el ventrículo derecho de su hospedador, en el que puede vivir durante muchos años. La infección por el gusano de corazón puede dar como resultado una enfermedad grave en el hospedador. Cuando un mosquito pica a un animal infectado, los gusanos de corazón juvenes, denominados microfilarias, entran en el sistema de ese mosquito. En dos semanas, las microfilarias se desarrollan hasta larvas infecciosas dentro de los mosquitos; estas larvas infecciosas se pueden transmitir a otro animal cuando los mosquitos ingieren sangre de nuevo. Tras entrar en sistema circulatorio del perro, las larvas se desarrollan y migran hacia el corazón del perro, donde maduran y se reproducen. Las *Dirofilaria* jóvenes, denominadas "microfilarias", migran por todo el sistema circulatorio de los hospedadores, donde pueden ser ingeridas por un mosquito que se alimenta de los hospedadores infectados. El ciclo vital de *Dirofilaria* se completa cuando las microfilarias ingeridas maduran hasta larvas infecciosas en el mosquito. El desarrollo de las larvas hasta gusanos adultos requiere alrededor de 180 días en los perros.

25 *Dirofilaria immitis* se presenta como nematodos blancos filiformes que alcanzan hasta 20 cm para los machos adultos (12-20 cm) y 31 cm para las hembras adultas (25-31 cm), con un diámetro medio de 1 mm. Se caracterizan por una cutícula relativamente lisa. Los gusanos de corazón se hallan principalmente en la arteria pulmonar en perros con una carga parasitaria baja (< 50 gusanos). En las infestaciones con una carga parasitaria elevada (> 50 gusanos), pueden alcanzar el ventrículo derecho, la aurícula derecha, y ocasionalmente la vena cava. La respuesta inicial incluye la inflamación de las arterias pulmonares pequeñas y la formación de coágulos de sangre. La presencia física del parásito del gusano de corazón en la arteria pulmonar y el ventrículo derecho del corazón canino, y la destrucción resultante de tejido, provoca problemas respiratorios y circulatorios que pueden ser fatales en condiciones de estrés o ejercicio enérgico. Puede darse como resultado hipertensión pulmonar e insuficiencia congestiva ventricular derecha. Debido a que es necesario un gran número de gusanos de corazón para obstruir el flujo sanguíneo en un grado significativo, los gusanos de corazón pueden estar presentes en el corazón durante hasta 2 o 3 años antes de provocar signos clínicos. A medida que progresa la enfermedad se puede destruir el tejido pulmonar, lo que conduce a una tos que va empeorando, y puede aparecer un daño hepático y renal debido al flujo sanguíneo reducido en estos órganos. Si no se trata, la enfermedad por el gusano de corazón puede provocar la muerte. Después de que los gusanos de corazón adultos copulen y produzcan gusanos de corazón inmaduros, un perro infectado al que pica un mosquito sin infectar transmitirá las microfilarias al mosquito, lo que comenzará de nuevo el ciclo. El ciclo vital del gusano de corazón es aproximadamente de 6 meses. También se ha demostrado que el gusano de corazón es la causa de lesiones focales pulmonares, hepáticas, oculares y cutáneas en el hombre (Hamilton, R.G., et al, Exper. Parasitol., 56:298-313 (1983)).

45 La enfermedad por el gusano de corazón debida a *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* continúa provocando una enfermedad grave e incluso la muerte en perros y otros animales (gatos, ganado bovino, seres humanos, conejillos de Indias, y hurones) en muchas partes del mundo, aunque se ha dispuesto de agentes de prevención seguros, muy eficaces y adecuados durante las últimas dos décadas. Además, el parásito y el mosquito vector continúan extendiéndose en áreas en las que no se habían informado previamente. El control de tales parásitos se ha reconocido durante mucho tiempo como un aspecto importante de los regímenes sanitarios humanos y animales. Aunque se usan varias alternativas para controlar la infestación, estas conllevan una diversidad de problemas, que incluyen un espectro limitado de actividad, la necesidad de tratamiento repetido (ausencia de cumplimiento) y, en ciertos casos infrecuentes, resistencia por parte de los parásitos.

50 En la actualidad, para el tratamiento curativo, solamente están disponibles dos derivados de arsénico para los perros clínicamente infestados, concretamente tiacetarsamida (Caparsolate®, comercializado por Abbott laboratories), que es una medicación antigua, con efectos adversos graves, y dihidrocloruro de melarsomina (Immiticide®, comercializado por Merial), que es un fármaco más reciente con menos efectos secundarios.

55 Para la quimioprofilaxis, hay dos alternativas posibles para prevenir la enfermedad por el gusano de corazón en perros: la administración diaria de citrato de dietilcarbamazina, o la administración mensual de lactonas macrocíclicas.

Se han comercializado varias lactonas macrocíclicas, por ejemplo ivermectina con el nombre de Ivomec® o Heartgard®, comercializados por Merial, doramectina (Dectomax®, comercializado por Pfizer Animal Health), moxidectina y abamectina (Avomec®, comercializado por Merial).

5 Además, se ha comercializado una formulación de liberación lenta de microesferas lipídicas impregnadas de moxidectina inyectadas de manera subcutánea, que proporcionó una protección continua con una única dosis de más de seis meses, de Fort Dodge con el nombre de Moxidectin SR®, ProHeart 6® o Guardian SR®. Sin embargo, este producto se retiró voluntariamente del mercado de EE.UU. en septiembre de 2004 por problemas relacionados con la seguridad, y en la actualidad la FDA lo ha permitido de nuevo en un programa de minimización de riesgos y distribución limitada.

10 Ivermectina consiste en una mezcla de dos compuestos homólogos, 22, 23-dihidroavermectina B1a (H2B1a, como mínimo un 80%) y 22, 23-dihidroavermectina B1b (H2B1b, como máximo un 20%), tal como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.199.569. La invención se refiere al uso de dicha mezcla.

15 Se ha comercializado ivermectina para el tratamiento de diversos parásitos intestinales helmínticos, que incluyen el gusano de corazón en animales. En la actualidad se administran de manera oral los comprimidos masticables aprobados Heartgard® a intervalos mensuales al nivel de la dosis mínima recomendada de 6,0 mcg de ivermectina por kilogramo (2,72 mcg/lb) de peso corporal. Heartgard® está disponible en tres concentraciones de dosis para perros de diferentes pesos (68, 136 y 272 mcgs). Para otras especies como cerdos, ganado bovino, ovejas, y caballos, la ivermectina está disponible en formas inyectables de 10 mg/ml y 2,7 mg/ml; formas de pasta del 0,153 por ciento y 1,87 por ciento; forma oral líquida de 10 mg/ml.

20 Sin embargo, las concentraciones plasmáticas totales elevadas de ivermectina se consideran un factor de riesgo por las enfermedades del sistema nervioso en perros. En un estudio de 36 días en perros beagle en los que se administró ivermectina de manera oral a 0,5 y 2,0 mg/kg de peso corporal (pc), las concentraciones de H2B1a en el plasma se incrementaron drásticamente entre los días dos y ocho, y alcanzaron un estado estacionario después de alrededor de tres semanas. Un incremento del cuádruple de la dosis dio como resultado un incremento medio del  
25 óctuple de los niveles plasmáticos. Se ha observado que los niveles plasmáticos tan elevados provocan efectos adversos en perros. En los perros beagle, la midriasis fue el indicador más sensible de toxicidad. Los signos más graves incluyeron ataxia y temblores. Las muertes fueron precedidas por un estado comatoso. Aproximadamente un 30% de los perros collie fueron muy sensibles a ivermectina (tal como se estimó a partir de informes del uso no recomendado del fármaco). En un estudio oral de 14 semanas en perros beagle (4/sexo/grupo), se observó midriasis y pérdida ligera de peso a 1,0 y 2,0 mg/kg pc. Cuatro perros del grupo de 2,0 mg/kg pc desarrollaron temblores, ataxia, anorexia y deshidratación, y se sacrificaron antes del final del estudio. El nivel de efectos no observables (NOEL) fue de 0,5 mg/kg pc. Ahora se informa de que los collies son los perros afectados con más frecuencia.

35 Se sabe, en seres humanos y en varias especies animales, que la expresión o función alterada de p-glicoproteína podría permitir posiblemente la elevación de las concentraciones cerebrales de ivermectina, y producir una neurotoxicidad grave. Como consecuencia del régimen de dosificación normal de ivermectina, los animales tratados reciben necesariamente una cantidad relativamente grande del fármaco, que debe seguir siendo eficaz durante un periodo prolongado. Esto, a su vez, significa que poco después del tratamiento el animal tiene una concentración muy elevada de ivermectina en su torrente sanguíneo, y esta concentración va disminuyendo durante el resto del periodo.

40 Además, las formulaciones de ivermectina comercializadas en la actualidad conllevan ciertas precauciones de uso. La American Heartworm Society (AHS) reconoce la seguridad neta (o efecto retroactivo) y las propiedades adulticidas de ciertas lactonas macrocíclicas, especialmente ivermectina. Sin embargo, los perros de trabajo positivos para el gusano de corazón podrían tener mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo grave y muerte. Las imágenes radiográficas y ecocardiográficas agravadas con un ejercicio muy restringido sugieren que tal  
45 tratamiento está contraindicado. Además, incluso en los perros asintomáticos, se debería administrar solamente con mucha precaución y con un examen por parte de un veterinario al menos una vez cada 4-6 meses. De forma similar, ivermectina se debe usar con precaución en collies y perros pastores relacionados, que son más susceptibles a los efectos neurotóxicos que otras razas de perros.

50 Por lo tanto, para superar los problemas anteriores, incrementar la eficacia de avermectina en la erradicación de los gusanos de corazón, y proporcionar un comportamiento más predecible de este fármaco, existe en la técnica la necesidad de una forma farmacéutica que proporcione una absorción y biodisponibilidad mejoradas de avermectina, y más exactamente de ivermectina, a una concentración plasmática máxima inferior.

55 Además, la presente invención se dirige a proporcionar formulaciones nuevas que sean más fáciles de administrar, y que sean capaces de mantener la concentración plasmática eficaz a lo largo de un periodo prolongado de tiempo de al menos 6 meses, 12 meses, o al menos 18 meses a 24 meses. En general, las aplicaciones tópicas son deseables, ya que muchas formulaciones son aceptablemente seguras cuando se usan de manera tópica, pero no cuando se usan internamente. Sin embargo, el desarrollo de diversas formulaciones farmacéuticas tópicas ha planteado varias desventajas. Algunas formulaciones requieren un gran volumen para aplicarlas al animal. Esto puede provocar un engorro considerable, y puede provocar un olor desagradable. Además, si la dosis de una formulación tópica está en

5 un gran volumen, el animal puede eliminarla fácilmente sacudiéndose, y de ese modo se reduce la eficacia de la formulación. Además, cuando el animal es una mascota doméstica, existe la complicación adicional de que la formulación debería ser segura para el contacto humano. Además, no debería ensuciar los muebles, moquetas y similares. Finalmente, incluso si son seguras, las formulaciones tópicas no deberían ser irritantes o provocar erupciones cutáneas, pérdida de pelo o exhibir otros efectos secundarios desagradables.

### Sumario de la invención

10 Por lo tanto, existe la necesidad de formulaciones mejoradas para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos que superen las desventajas de la técnica anterior. La presente descripción proporciona en la presente memoria tales formulaciones mejoradas, especialmente en forma de implantes que son capaces de suministrar ivermectina sola o junto con al menos un agente de control ectoparasitario o endoparasitario, y de ese modo proporcionar una actividad eficaz a largo plazo contra endo- y/o ectoparásitos durante al menos 6 meses a 18 meses, y hasta alrededor de 24 meses.

15 La materia de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones 1-3. La presente descripción se refiere además a ivermectina, lo más preferiblemente formulada como un implante para la administración a mascotas y animales domésticos. Estas formulaciones mejoradas alcanzan niveles plasmáticos eficaces más rápido y a concentraciones inferiores del fármaco, son estables en el almacenamiento, y exhiben buenas características de tolerabilidad. Además, estas formulaciones proporcionan una protección a largo plazo contra parásitos, durante al menos 6 meses, al menos 12 meses o 18 meses y hasta 24 meses sin el riesgo de los efectos secundarios adversos de las formulaciones convencionales. Las formulaciones preferidas son implantes, y se administran al menos dos veces al año, una vez al año, una vez cada dos años, y lo más preferiblemente al menos una vez cada 18 meses.

20 En la presente memoria se describe un método mejorado para controlar la infestación por el gusano de corazón, tal como por ejemplo dirofilariosis, administrando una dosis eficaz de una avermectina suficiente para conseguir una reducción de *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en un sujeto, a una concentración plasmática inferior de avermectina en comparación con la concentración plasmática de avermectina obtenida por medio de las formulaciones convencionales de avermectina.

25 Además se describe un método para controlar la infestación por el gusano de corazón, que comprende administrar a un sujeto animal no humano una composición que comprende una dosis eficaz de ivermectina para controlar la infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens*, en el que dicha composición de ivermectina está en forma de un implante, y dicha composición se administra al menos dos veces al año, una vez al año, una vez cada 18 meses, o una vez cada 24 meses.

30 La presente descripción describe además formulaciones de avermectina que tienen una actividad parasitocida significativa para controlar la infestación por el gusano de corazón, a una concentración plasmática inferior en comparación con las formulaciones convencionales de avermectina. Estas formulaciones son seguras de usar, y evitan los muchos efectos secundarios perjudiciales habituales de las formulaciones convencionales.

35 La presente descripción también proporciona implantes que comprenden una dosis eficaz de una avermectina que pueden ser eficaces para controlar la infestación por el gusano de corazón, a una concentración plasmática inferior en comparación con las formulaciones convencionales de avermectina. Las composiciones obtenidas en la presente memoria también pueden ser útiles para mejorar la velocidad del resultado y disminuir la reaparición, en comparación con otras formulaciones. Preferiblemente, el implante comprende una dosis eficaz de ivermectina.

40 Las formulaciones según la presente invención están en forma de implantes que se pueden administrar al menos dos veces al año, una vez al año, al menos una vez cada 18 meses o en 24 meses.

La presente descripción describe además una combinación antiparasitaria que comprende una dosis eficaz de una avermectina, tal como ivermectina, para tratar y/o prevenir y/o controlar *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* sola o en asociación o en combinación con al menos un agente (de control) ectoparasitario o endoparasitario.

### 45 Descripción Detallada

#### Definiciones

50 Tal como se usa en la presente memoria, las avermectinas se refieren a los compuestos antihelmínticos, insecticidas y acaricidas más potentes conocidos. Se han desarrollado varias avermectinas, que incluyen ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina. Ivermectina se usa preferiblemente en composiciones intradérmicas y/o subcutáneas, tales como los implantes y métodos descritos en la presente memoria.

"Formulaciones convencionales de avermectina" se refiere a los comprimidos masticables Heartgard® comercializados por Merial, la forma inyectable Heartgard® de 10 mg/ml y 2,7 mg/ml; la forma de pasta del 0,153 por ciento y 1,87 por ciento y la forma líquida oral de 10 mg/ml.

"Sujeto" o "sujeto animal" se refiere a cualquier animal no humano capaz de desarrollar patologías relacionadas con los gusanos de corazón, tales como, por ejemplo, las mascotas. Los perros pueden ser los sujetos preferidos de la presente descripción. El sujeto es en general un mamífero no humano, y puede ser cualquier animal mencionado en la presente memoria.

- 5 Los "gusanos de corazón" pueden incluir en general nematodos que en general residen en el corazón de un hospedador durante las etapas reproductivas finales de su ciclo vital. Algunos gusanos de corazón específicos pueden incluir *Dirofilaria immitis* y *Dirofilaria repens*, y cualquier otro gusano similar de la misma clase o subclase.

10 "Combinación", tal como se usa en la presente memoria, puede incluir en líneas generales dos o más elementos o compuestos físicamente, químicamente, y/o de otra manera asociados adecuadamente entre sí para producir un resultado deseado. Ambos componentes de la combinación se pueden administrar de manera simultánea o secuencial, y pueden ser formas farmacéuticas diferentes o pueden ser parte de misma forma farmacéutica.

"Controlar", tal como se usa en la presente memoria, puede incluir en líneas generales la reducción, el tratamiento, la erradicación y/o la prevención de *Dirofilaria immitis* y *Dirofilaria repens* y cualquier otro gusano similar de la misma clase o subclase.

- 15 La presente invención se dirige, por lo tanto, al desarrollo de formulaciones mejoradas de ivermectina que superan las desventajas y limitaciones del tratamiento existente. Se describe además un método para controlar la infestación y una forma farmacéutica que se puede administrar fácilmente y con seguridad para producir una respuesta eficaz en muchas especies susceptibles a la infestación/infección por el gusano de corazón.

20 Las dosis de ivermectina aprobadas en la actualidad son de alrededor de 6 mcg/kg de manera oral o 200 mcg/kg de manera subcutánea. En general se informa que la ivermectina administrada por sí misma a 6 mcg/kg es capaz de destruir con eficacia larvas de *Dirofilaria* de un mes de edad. Cunningham CP et al., (Am. J. Ver. Res., 2006, 67) proporcionó pruebas de que esta tasa eficaz podría ser de alrededor de 0,2 ng/mL de ivermectina en plasma.

25 La técnica anterior no enseña o sugiere un método o formulación de ivermectina que proporcione una concentración eficaz inferior del fármaco activo de ivermectina respecto de la que resulta de la administración de las formulaciones convencionales de ivermectina, mientras se mantiene la eficacia y se exhibe un perfil de seguridad mejorado. Los presentes inventores han establecido sorprendentemente una tasa eficaz a alrededor de 0,1 ng/mL de ivermectina en plasma. Además, las formulaciones según la presente invención proporcionan una protección a largo plazo, p.ej., al menos 6 meses, 12 meses, o 18 meses hasta 24 meses contra las infecciones provocadas por parásitos.

30 Por lo tanto, en una realización preferida, la presente descripción proporciona un método para controlar la infestación por el gusano de corazón administrando una dosis eficaz de ivermectina que alcanza una reducción de *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en un sujeto, a una concentración plasmática inferior de ivermectina en comparación con la concentración plasmática de ivermectina obtenida por medio de las formulaciones convencionales de ivermectina tal como definió Cunningham CP et al. (Am. J. Vet. Res., 2006, 67). En una realización preferida, dicha concentración plasmática inferior de ivermectina es menor de 0,2 ng/mL, o menor de 0,15 ng/mL, oscila de 0,1 ng/mL a 0,15 ng/mL, alrededor de 0,09 ng/mL, 0,08 ng/mL, 0,07 ng/mL, 0,06 ng/mL, o alrededor de 0,1 ng/mL. En una realización muy preferida, dicha concentración plasmática inferior de ivermectina es alrededor del 5-95 % de las formulaciones convencionales de ivermectina, y la concentración plasmática especialmente preferida es alrededor del 50 % de las formulaciones convencionales de ivermectina.

40 En otra realización preferida, la presente descripción proporciona una composición para controlar la infestación por el gusano de corazón en un sujeto o el uso de una composición para controlar la infestación por el gusano de corazón, en el que la composición es eficaz a una concentración plasmática inferior de ivermectina en comparación con las formulaciones convencionales de ivermectina, y exhibe un perfil de efectos secundarios reducidos en comparación con una formulación convencional. En una realización preferida, dicha concentración plasmática inferior de ivermectina es menor de 0,2 ng/mL, o menor de 0,15 ng/mL, oscila de 0,1 ng/mL a 0,15 ng/mL, alrededor de 0,09 ng/mL, 0,08 ng/mL, 0,07 ng/mL, 0,06 ng/mL, o es alrededor de 0,1 ng/mL. En una realización muy preferida, dicha concentración plasmática inferior de ivermectina es alrededor del 5-95 % de las formulaciones convencionales de ivermectina, y la concentración plasmática especialmente preferida es alrededor del 50 % de las formulaciones convencionales de ivermectina.

50 La presente descripción proporciona además una composición activa nueva para controlar o erradicar la infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en un sujeto, que comprende una combinación de una ivermectina, preferiblemente ivermectina y al menos otro agente (de control) ectoparasitario o endoparasitario adicional. Dicha composición se puede administrar y usar de la manera descrita en la presente memoria para otras composiciones, que incluyen la dosis, el periodo de tiempo o la forma (implantada).

55 Las formulaciones de la presente descripción se administran preferiblemente para la aplicación intradérmica y/o subcutánea por medio de artículos conformados. Según la invención, los artículos conformados son implantes.

En comparación con las opciones de tratamiento existentes, p.ej., artículos masticables, aplicación cutánea que se administra mensualmente, suspensiones inyectables con una acción a largo plazo, es decir, 6-12 meses, la

formulación de implante no contiene ningún disolvente agresivo (al contrario que el producto de aplicación cutánea), y tiene una larga duración de acción. Preferiblemente, la formulación de implante según la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ivermectina que tiene una acción sistémica y/o un agente activo contra los parásitos internos, y se administra a los animales al menos una vez cada 6 meses, 12 meses, o una vez cada 18 meses, hasta una vez cada dos años.

Las composiciones de la presente invención están en forma de implantes que comprenden una cantidad de ivermectina suficiente para conseguir una concentración plasmática de 0,1 ng/mL durante un periodo de al menos 6 meses.

La formulación de implante según la presente invención puede estar en forma de varillas que se han extruido. De manera alternativa, el implante se puede formular con una estructura de matriz dispersada. Se prefiere la forma de varilla. Dicha forma de varilla puede corresponder a cilindros circulares, prismas, y cilindros elípticos. Cuando el implante se administra mediante el uso de un instrumento de tipo inyector, se prefiere un dispositivo de cilindro circular. Tal implante puede ser un dispositivo sólido o hueco, puede tener diversas dimensiones de unos cuantos mm<sup>2</sup>, y por tanto tiene un diámetro transversal, por ejemplo, de 0,2 mm a 4 mm, una longitud axial de alrededor de 0,2 a 30 mm, preferiblemente 0,5 a 15 mm, y más preferiblemente alrededor de 1 a 10 mm.

El implante en forma de varilla puede tener diversas longitudes y tamaños para la implantación en el sujeto animal, y puede comprender una cantidad suficiente de ivermectina para conseguir una concentración plasmática de ivermectina como se describió anteriormente durante un periodo de al menos 6 meses, 12 meses, o 18 meses y hasta 24 meses. Se puede implantar más de una varilla en cada animal. Además, se puede diseñar para proporcionar una liberación prolongada o sostenida o controlada de una avermectina, preferiblemente ivermectina, y eficaz a la mitad de la concentración plasmática de las formulaciones convencionales de avermectina durante un periodo de al menos 6 meses, 12 meses, o 18 meses y hasta 24 meses.

El implante formulado con una matriz se puede inyectar o de otra manera implantar quirúrgicamente en el cuerpo, en el que permanece como un depósito desde el cual el compuesto se disuelve lentamente, o se libera por difusión. Las formulaciones de la matriz pueden comprender semisólidos cerosos tales como ceras vegetales y polietilen glicoles de peso molecular elevado. Se obtiene una acción sostenida muy eficaz introduciendo en el sujeto animal un implante que contiene la cantidad eficaz de ivermectina.

Tales implantes se conocen bien actualmente en la técnica veterinaria, y se pueden formar a partir de un material biocompatible o biodegradable. El material biocompatible puede ser poliésteres, poliaminoácidos, siliconas, celulosa, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(alcoholes vinílicos), y un material de silicio. Tal material de silicio puede ser un material de silicio poroso o biosilicio. Los implantes preferidos se hacen de una goma de silicona u otro plástico polimerizado, tal como metacrilato. El material biodegradable se puede formar con un material hidrosoluble. El material hidrosoluble puede ser, por ejemplo, polímeros sintéticos tales como polietilen glicol, polietilen propilen glicol, o carbohidratos, polisacáridos tales como dextrano, aminoácidos, sales minerales, sales orgánicas, o proteínas (gelatina y colágeno).

Los implantes según la presente invención pueden incluir vehículos o excipientes adicionales, lubricantes, rellenos, plastificantes, agentes aglutinantes, pigmentos, y agentes estabilizantes. Los rellenos adecuados pueden ser, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, almidón, caolín, celulosa (microcristalina o pulverizada) y/o una mezcla de los mismos. Los agentes aglutinantes pueden incluir polivinil pirrolidina, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa, y mezclas de las mismas.

El ingrediente activo se dispersa por todo el implante sólido o se contiene dentro de un implante hueco. El ingrediente activo se dispersa disolviéndolo o mezclándolo primero con el polímero, o se disuelve o se mezcla con un vehículo que se dispersa en el polímero. Tras la implantación, el ingrediente activo se difunde o filtra desde el implante sólido o hueco hacia los fluidos corporales del animal tratado. La velocidad a la que la ivermectina se libera desde un implante, y, por lo tanto, la longitud de tiempo durante la que el implante sigue siendo eficaz, se controla con una buena exactitud mediante el ajuste adecuado de la concentración de ivermectina en el implante, el área externa y la cantidad de vehículo en el implante, el área externa del implante, la formulación del polímero del que está hecho el implante, el grosor de la pared de los implantes huecos y las características de difusión de la ivermectina a través de la pared del implante o a través de tapones de polímero especialmente diseñados u otra membrana que forma una o más superficies del implante, o al forzar la salida a través de una membrana porosa u orificio mediante una bomba osmótica activada por la absorción de agua del organismo en un componente osmóticamente activo contenido en un segundo compartimento de un implante hueco.

La administración de ivermectina por medio de un implante es una realización adicional especialmente preferida. Dicha administración es muy económica y eficaz, ya que un implante diseñado adecuadamente mantiene una concentración constante del compuesto en los tejidos del animal hospedador, y se inserta fácilmente en el animal. No es necesaria una manipulación adicional del animal o preocupación sobre la dosis tras la inserción del implante. Dicho implante puede ser erosionable/soluble o biodegradable, y por tanto se puede dejar en el tejido del animal, o puede ser insoluble/no erosionable y adecuado para la extracción quirúrgica tras el agotamiento de ivermectina.

5 Las formas farmacéuticas anteriores se pueden administrar en una única vez (p.ej., como una dosis) o en momentos diferentes (p.ej., dosis divididas). Según la presente invención, la formulación se puede administrar como una forma farmacéutica de implante en momentos distintos, y el intervalo entre las diferentes administraciones es al menos de 6 meses, 12 meses, preferiblemente cada 18 meses, hasta cada 24 meses. De hecho, la administración del implante de ivermectina proporciona una protección a largo plazo contra los parásitos durante un periodo de al menos 6 meses, 12 meses, al menos 18 meses hasta al menos 24 meses.

En una realización preferida adicional de la descripción, los compuestos se pueden combinar en estas cantidades con otros agentes de control ectoparasitarios o endoparasitarios.

10 En una realización especialmente preferida, la presente descripción proporciona un kit útil en el control (tratamiento y/o profilaxis) de la infestación por el gusano de corazón en un sujeto, que comprende una dosis de ivermectina que consigue una reducción o el control de la infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en los sujetos, a una concentración plasmática inferior de ivermectina en comparación con la concentración plasmática de ivermectina obtenida por medio de una formulación convencional de ivermectina, opcionalmente en combinación con agentes ectoparasitarios (garrapatas, pulgas...) o endoparasitarios (*Ascaris*, *Ancylostoma*...), opcionalmente un vehículo, e  
15 instrucciones para el tratamiento o el control de una infestación parasitaria.

### Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de implantes que contienen Ivermectina

Se preparó el siguiente implante de ivermectina que contenía ivermectina tal como se enumera en la siguiente Tabla 1.

20

Tabla 1:

nombre del implante de ivermectina	3%	4,5%	6%
Ingredientes	Proporciones %		
Ivermectina (%)	15	22,5	30
Hidrogenofosfato Ca	25	22,5	20,7
Etil celulosa N50	42	38,5	38,5
Sacarosa	10	9	1,5
Etil celulosa N50	4	6	6
Lubritab	3	3	3
Aerosil 200	-	0,3	0,3
Total	100	100	100

Para los ensayos, 2 perros adultos han recibido el implante de ivermectina del 6% (perros A y B), 1 perro adulto ha recibido el implante de ivermectina del 4,5% (perro C), y 1 perro adulto han recibido el implante de ivermectina del 3% (perro D).

25 Las concentraciones de ivermectina (ng/mL) en el plasma, recogido de la vena yugular del día 0 al día 429, se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2:

Días	Ivermectina ng/ml			
	Perro A	Perro B	Perro C	Perro D
1	6,25	3,50	6,93	7,63
2	5,29	3,04	6,42	6,95
4	5,25	2,62	4,77	4,35
10	2,56	0,97	2,64	3,82
21	1,35	1,92	2,14	1,23
30	0,91	1,01	1,79	1,54
39	1,09	1,02	1,74	1,15
60	0,76	0,51	0,28	0,84
78	0,67	0,29	0,17	0,52
99	0,26	0,11	0,21	0,69
120	0,44	0,30	0,27	0,87
141	0,28	0,23	0,26	0,65
162	0,18	0,10	0,17	0,45
183	0,13	0,11	0,17	0,51
211	0,14	0,24	0,15	0,29
239	0,10	0,05	0,11	0,18
266	0,12	0,10	0,13	0,22
295	0,07	0,06	0,13	0,13
329	0,06		0,06	0,13
365	0,14	0,06	0,16	0,09
380	0,14	0,06	-	-
395	0,17	0,08	-	-
429	0,20	0,06	-	-

Ejemplo 2: Ensayo de infestación por dirofilariosis

- 5 Para los ensayos, se dividieron 7 perros adultos en dos grupos: un grupo de 4 perros ha recibido un implante de ivermectina como se describe en el Ejemplo 1, y el segundo grupo de control de 3 perros (Perros X, Y y Z) no ha recibido ningún tratamiento.

Estos 7 perros se han expuesto en D365 (365 días tras la implantación del implante de ivermectina con una inyección subcutánea de 2 mL de 75 larvas L3 de *Dirofilaria immitis*).

- 10 Se han determinado las concentraciones de ivermectina en el plasma, recogido de la vena yugular, durante 429 días para los perros A y B (Tabla 2, Ejemplo 1) o justo desde la dosificación hasta D365 para los perros C y D.

Las infestaciones por *Dirofilaria immitis* se han estudiado mediante ensayos serológicos realizados mediante el ensayo de detección con Elisa de *Dirofilaria immitis* (Kit de Ensayo de Antígeno del Gusano de Corazón Canino, PetChek™ HTWM PF- Idexx) a los 150 días (D515), 195 días (D560) o 240 días (D605) tras la exposición a



dirofilaria en D365.

Los ensayos serológicos se han realizado en los perros A a D en D560 y D605 tras eliminar el implante en D515. Los 3 perros de control se han sacrificado en D515 para controlar definitivamente los datos serológicos. La necropsia de los perros de control mostró que la mitad de los gusanos estuvieron en la arteria pulmonar, y la mitad en el corazón.

- 5 Los resultados de la infestación se proporcionan en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3:

		Ivermectina (ng/mL)	Ensayo serológico de <i>Dirofilaria immitis</i>		
			D515	D560	D605
		D365			
Implante	Perro A	0,14	Negativo	Negativo	Negativo
	Perro B	0,06	Negativo	Negativo	Negativo
	Perro C	0,16	Negativo	Negativo	Negativo
	Perro D	0,09	Negativo	Negativo	Negativo
Control	Perro X	-	Positivo	-	-
	Perro Y	-	Positivo	-	-
	Perro Z	-	Positivo	-	-

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende ivermectina para el uso en el control de la infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en un perro, en la que dicha composición de ivermectina está en forma de un implante, en la que dicho implante se administra al menos una vez al año y suministra ivermectina en condiciones que permiten mantener una concentración de 0,1 ng por mL de plasma durante al menos 6 meses.
2. Una composición de fármaco veterinario que comprende ivermectina para el uso en el control de una enfermedad por el gusano de corazón o dirofilariosis en un perro, en la que dicha composición está en forma de un implante, en la que dicho implante se administra al menos una vez al año y suministra ivermectina en condiciones que permiten mantener una concentración de 0,1 ng por mL de plasma durante al menos 6 meses.
- 10 3. Un kit para el uso en el control de una infestación parasitaria por el gusano de corazón en un perro, que comprende un implante que contiene una dosis eficaz de ivermectina para controlar la infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* e instrucciones para el tratamiento y/o la prevención en dicho perro, en el que dicha dosis eficaz es una cantidad suficiente para suministrar ivermectina en condiciones que permiten mantener una concentración de 0,1 ng por mL de plasma durante un periodo de al menos 6 meses.

15