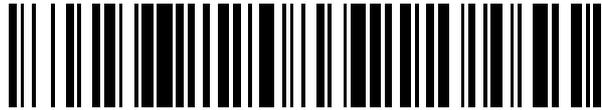


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 376**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A01K 13/00 (2006.01)

A01K 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/EP2011/063102**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12013782**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11743995 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2608660**

54 Título: **Composiciones para tratar la infestación por gusanos del corazón**

30 Prioridad:

30.07.2010 US 369434 P

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

16.10.2020

73 Titular/es:

**CEVA SANTE ANIMALE (100.0%)
10 Avenue de La Ballastière
33500 Libourne Cedex, FR**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 787 376 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 gusanos del corazón

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a una composición antiparasitaria mejorada para controlar la infestación de la enfermedad del gusano del corazón en un sujeto animal. La presente invención proporciona, además, nuevas vías de administración y nuevas combinaciones relacionadas con tales composiciones mejoradas.

10

Antecedentes

El gusano del corazón es un gusano redondo parásito (especialmente *Dirofilaria immitis* y *Dirofilaria repens*) que se transmite de un huésped a otro a través de las picaduras de mosquitos. El huésped definitivo es el perro pero puede infectar, además, gatos, lobos, coyotes, zorros y otros animales, tales como hurones, leones marinos e incluso bovinos y humanos. El parásito se denomina comúnmente “gusano del corazón” porque en la etapa reproductiva adulta de su ciclo de vida reside principalmente en el ventrículo derecho de su huésped, donde puede vivir durante muchos años. La infección por gusano del corazón puede provocar una enfermedad grave para el huésped. Cuando un mosquito pica a un animal infectado, los gusanos jóvenes llamados microfilarias entran en el sistema de ese mosquito. En dos semanas, las microfilarias se convierten en larvas infecciosas dentro de los mosquitos; estas larvas infecciosas pueden transmitirse a otro animal cuando los mosquitos toman su próxima comida de sangre. Al ingresar al sistema circulatorio del perro, las larvas se desarrollan y migran al corazón del perro donde maduran y se reproducen. Las *Dirofilarias* jóvenes, denominadas “microfilarias”, migran a través del sistema circulatorio de los huéspedes, donde pueden ingerirse por un mosquito que se alimenta de los huéspedes infectados. El ciclo de vida de *Dirofilaria* se completa cuando las microfilarias ingeridas maduran en larvas infecciosas en el mosquito. El desarrollo de las larvas en gusanos adultos tarda unos 180 días en perros.

25

Dirofilaria immitis se presenta como gusanos redondos de color blanco como hilos que alcanzan hasta 20 cm para machos adultos (12-20 cm) y 31 cm para hembras adultas (25-31 cm), con un diámetro medio de 1 mm. Se caracterizan por una cutícula relativamente lisa. Los gusanos del corazón se encuentran principalmente en la arteria pulmonar en perros con baja carga parasitaria (< 50 gusanos). En infestaciones con alta carga parasitaria (> 50 gusanos), pueden alcanzar el ventrículo derecho, la aurícula derecha, y ocasionalmente la vena cava. La respuesta inicial incluye inflamación de pequeñas arterias pulmonares y coagulación sanguínea. La presencia física del parásito gusano del corazón en la arteria pulmonar y el ventrículo derecho del corazón canino, y la destrucción resultante del tejido, causa problemas respiratorios y circulatorios que pueden ser fatales en condiciones de estrés o ejercicio vigoroso. Puede causar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva del lado derecho. Debido a que se necesita una gran cantidad de gusanos del corazón para obstruir el flujo sanguíneo en un grado significativo, los gusanos del corazón pueden estar presentes dentro del corazón por hasta 2 o 3 años antes de causar signos clínicos. A medida que la enfermedad progresa, el tejido pulmonar puede destruirse lo que conduce a un empeoramiento de la tos y puede producirse daño hepático y renal debido a la reducción del flujo sanguíneo a estos órganos. Si no se trata, la enfermedad del gusano del corazón puede resultar en la muerte. Después de que los gusanos del corazón adultos se aparean y producen gusanos del corazón inmaduros, un perro infectado que sufre la picadura de un mosquito no infectado transmitirá microfilarias al mosquito, e inicia el ciclo nuevamente. El ciclo de vida del gusano del corazón es de aproximadamente 6 meses. Se demostró, además, que el parásito gusano del corazón es la causa de lesiones focales pulmonares, hepáticas, oculares y cutáneas en el hombre (Hamilton, RG, y otros, *Exper. Parasitol.*, 56:298-313 (1983)).

40

45

La enfermedad del gusano del corazón debido a *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* continúa como la causa de enfermedades graves e incluso la muerte en perros y otros animales (gatos, bovinos, humanos, cobayas y hurones) en muchas partes del mundo, aunque preventivos seguros, altamente efectivos y convenientes estuvieron disponibles durante las últimas dos décadas. Además, el parásito y los mosquitos vectores continúan su propagación a áreas donde no se reportaron previamente. El control de tales parásitos durante mucho tiempo se reconoció como un aspecto importante de los regímenes de salud humana y animal. Aunque un número de alternativas para controlar la infestación están en uso, estas sufren una variedad de problemas, que incluyen un espectro de actividad limitado, la necesidad de tratamiento repetido (falta de adherencia) y, en algunos casos raros, resistencia por los parásitos.

50

55

Actualmente para el tratamiento curativo, solo dos derivados de arsénico están disponibles para perros clínicamente infestados, estos son la tiacetarsamida (Caparsolate® comercializada por Abbott laboratories) que es un medicamento antiguo, con efectos adversos graves y diclorhidrato de melarsomina (Immiticide® comercializado por Merial), que es un fármaco más reciente con menos efectos secundarios.

60

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

65

Se comercializan un número de lactonas macrocíclicas, por ejemplo, ivermectina bajo el nombre de Ivomec® o Heartgard® comercializada por Merial, doramectina (Dectomax®, comercializada por Pfizer Animal Health), moxidectina y abamectina (Avomec®, comercializada por Merial).

Además, una formulación de liberación lenta de microesferas lipídicas impregnadas de moxidectina inyectadas subcutáneamente, que proporciona protección continua por una dosis única durante más de seis meses, se comercializó por Fort Dodge bajo el nombre de Moxidectin SR®, ProHeart 6® o Guardian SR®. Sin embargo, este producto se retiró voluntariamente del mercado de los EE. UU. en septiembre de 2004 por cuestiones relacionadas con la seguridad, y actualmente se permitió una vez más por la FDA bajo un programa de minimización de riesgos y distribución restringida.

5

La ivermectina consiste en una mezcla de dos compuestos homólogos, 22, 23-dihidroavermectina B1a (H2B1a, no menos del 80 %) y 22, 23-dihidroavermectina B1b (H2B1b, no más del 20 %) como se describe en la patente de EE. UU. núm. 4,199,569. La invención se refiere al uso de dicha mezcla.

10

La ivermectina se comercializó para el tratamiento de varios parásitos intestinales de helmintos que incluyen el gusano del corazón en animales. Las tabletas masticables Heartgard® aprobadas actualmente se administran oralmente a intervalos mensuales al nivel de dosis mínimo recomendado de 6,0 mcg de ivermectina por kilogramo (2,72 mcg/lb) de peso corporal. Heartgard® está disponible en tres dosis fuertes para perros de diferentes pesos (68, 136 y 272 mcgs). El documento núm. US 5,980, 496 divulga un collar que comprende ivermectina al 1 % p/p y permetrina al 60 % p/p para controlar la infección por *Dirofilaria immitis*. Para otras especies como cerdos, bovinos, ovinos y equinos, la ivermectina está disponible en forma inyectable de 10 mg/ml y 2,7 mg/ml; 0,153 por ciento y 1,87 por ciento en forma de pasta; 10 mg/ml en forma oral líquida.

15

Sin embargo las altas concentraciones plasmáticas totales de ivermectina se consideran un factor de riesgo para enfermedades del sistema nervioso en perros. En un estudio de 36 días en perros beagle en el que se administró ivermectina oralmente a 0,5 y 2,0 mg/kg de peso corporal (pc), las concentraciones de H2B1a en plasma aumentaron drásticamente entre los días dos y ocho y alcanzaron un estado estable después de aproximadamente tres semanas. Un aumento de cuatro veces en la dosis resultó en un aumento promedio de ocho veces en los niveles plasmáticos. Se observó que tales niveles plasmáticos elevados causan efectos adversos en los perros. En los perros beagle, la midriasis fue el indicador más sensible de toxicidad. Los signos más severos incluyeron ataxia y temblores. Las muertes se precedieron por un estado comatoso. Aproximadamente el 30 % de los perros collie eran altamente sensibles a la ivermectina (como se estima a partir de los informes del uso no recomendado de la droga). En un estudio oral de 14 semanas en perros beagle (4/sexo/grupo), se observó midriasis y ligera pérdida de peso a 1,0 y 2,0 mg/kg pc. Cuatro perros en el grupo de 2,0 mg/kg de peso corporal desarrollaron temblores, ataxia, anorexia y deshidratación y se sacrificaron antes del final del estudio. Los niveles de efecto no observables (NOEL) fueron de 0,5 mg/kg de peso corporal. Ahora se informa que los collies son los perros más frecuentemente afectados.

20

25

30

Se sabe, en humanos y en varias especies animales, que la expresión o función alterada de la glicoproteína-p podría permitir concebiblemente la elevación de las concentraciones en cerebro de ivermectina y producir neurotoxicidad severa. Como consecuencia del régimen de dosificación normal de ivermectina, los animales tratados reciben necesariamente una cantidad relativamente grande del fármaco que debe permanecer efectivo durante un período prolongado. Esto a su vez significa que poco después del tratamiento el animal tiene una concentración muy alta de ivermectina en el torrente sanguíneo, y esta concentración disminuye durante el resto del período.

35

40

Además, las formulaciones de ivermectina comercializadas actualmente vienen con ciertas precauciones de uso. La American Heartworm Society (AHS) reconoce la red de seguridad (o efecto retroactivo) y las propiedades adulticidas de algunas lactonas macrocíclicas, particularmente la ivermectina. Sin embargo, los perros de trabajo positivos al gusano del corazón podrían estar en mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo grave y muerte. Las imágenes radiográficas y ecocardiográficas empeoradas con ejercicio muy restringido sugieren que tal tratamiento se contraindica. Además, aun en perros asintomáticos, debe administrarse solo con mucha precaución y con un examen por un veterinario al menos una vez cada 4-6 meses. De la misma manera, la ivermectina debe usarse con precaución en collies y perros pastores relacionados que son más susceptibles a sus efectos neurotóxicos que otras razas de perros.

45

En consecuencia, para superar los problemas anteriores, para aumentar la efectividad de la avermectina en la erradicación de los gusanos del corazón, y para proporcionar un rendimiento más predecible de este fármaco, existe la necesidad en la técnica de una forma de dosificación que permita una mejor absorción y biodisponibilidad de avermectina y más precisamente de ivermectina a una concentración plasmática máxima más baja.

50

Además, la presente invención tiene como objetivo proporcionar formulaciones novedosas que sean más fáciles de administrar y que puedan mantener la concentración plasmática efectiva durante un período prolongado de tiempo de al menos 6 meses hasta al menos 12 meses. Generalmente las aplicaciones tópicas son deseables ya que muchas formulaciones son aceptablemente seguras cuando se usan tópicamente, pero no cuando se usan internamente. Sin embargo, los desarrollos de varias formulaciones farmacéuticas tópicas plantearon una serie de inconvenientes. Algunas formulaciones requieren que se aplique un gran volumen al animal. Esto puede causar un desorden considerable y puede conducir a un olor desagradable. Adicionalmente, si la dosis de una formulación tópica está en un gran volumen, el animal puede quitársela fácilmente al sacudirse, lo que reduce de esta manera la efectividad de la formulación. Además, cuando el animal es una mascota doméstica, existe una complicación adicional en que la formulación debe ser segura para el contacto humano. Tampoco debe conducir, además, a la mancha de muebles, alfombras y lo similar. Finalmente, incluso si son seguras, las formulaciones tópicas no deben ser irritantes ni provocar erupciones cutáneas, pérdida de cabello ni exhibir otros efectos secundarios desagradables.

60

65

Resumen de la invención

Por lo tanto existe la necesidad de formulaciones mejoradas para el control y/o el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos que superen los inconvenientes de la técnica anterior. La presente divulgación proporciona en la presente descripción tales formulaciones mejoradas, especialmente adecuadas para aplicación tópica, con la máxima preferencia como collares, tiras de collar, medallones, aditamentos para collares, etiquetas para las orejas, bandas que se fijan a las extremidades o partes del cuerpo, películas y tiras adhesivas, y películas desprendibles, o formas puntuales o vertidas que son capaces de administrar ivermectina sola o en asociación con al menos un agente ectoparasitario o endoparasitario, que proporcionan de esta manera una actividad eficiente a largo plazo contra endo y/o ectoparásitos durante al menos de 6 a 12 meses.

El objeto de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones 1-4. La presente divulgación se refiere, además, a la ivermectina, con la máxima preferencia formulada como un collar, una tira de collar, un medallón, y accesorios para collares, etiquetas para las orejas, bandas que se fijan a las extremidades o partes del cuerpo, películas y tiras adhesivas, o películas de desprendibles, o formas puntuales o vertidas para la administración de mascotas y animales domésticos. Estas formulaciones mejoradas logran niveles plasmáticos efectivos más rápido y a concentraciones más bajas del fármaco, son estables al almacenamiento, y exhiben tolerabilidad cutánea, así como buenas características de administración transdérmica. Además, estas formulaciones proporcionan protección a largo plazo contra los parásitos, durante al menos de 6 meses hasta 12 meses sin los riesgos de efectos adversos secundarios de las formulaciones convencionales. Las formulaciones preferidas son collares, tiras de collar, o medallones que se administran al menos de dos veces al año hasta una vez al año.

En la presente descripción se divulga un método para controlar la infestación por gusano del corazón tal como, por ejemplo, dirofilariosis, que comprende administrar a un sujeto animal una composición que comprende una dosis efectiva de ivermectina para lograr una reducción en las infestaciones de *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens*, en donde dicha composición de ivermectina se administra tópicamente al menos de dos veces al año hasta aproximadamente una vez al año.

Se divulga, además, un método mejorado para controlar la infestación por gusanos del corazón mediante la administración de una dosis protectora de avermectina suficiente para lograr una reducción de *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en un sujeto, a una concentración plasmática más baja de avermectina en comparación con la concentración plasmática de avermectina obtenida mediante formulaciones convencionales de avermectina.

La presente divulgación describe, además, formulaciones de avermectina que tienen una actividad parasiticida significativa para controlar la infestación por gusanos del corazón, a una concentración plasmática más baja en comparación con las formulaciones de avermectina convencionales. Estas formulaciones son seguras de usar y evitan muchos efectos secundarios nocivos comunes de las formulaciones convencionales.

La presente divulgación describe, además, formulaciones tópicas que contienen una dosis efectiva de una avermectina que puede ser efectiva para controlar la infestación por gusanos del corazón. Las composiciones derivadas en la presente descripción, además, pueden ser útiles para mejorar la velocidad del resultado y disminuir la recurrencia, en comparación con otras formulaciones. Preferentemente, los collares, tiras de collar o medallones comprenden una dosis efectiva o protectora de ivermectina.

Las formulaciones tópicas de acuerdo con la presente invención están en forma de un collar.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención, es decir los collares se administran al menos de dos veces al año hasta una vez al año.

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

Descripción detallada

Definiciones

Como se usa en la presente descripción las avermectinas se refieren a los compuestos antihelmínticos, insecticidas y acaricidas más potentes conocidos. Se desarrollaron varias avermectinas, que incluyen ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina y selamectina. La ivermectina se usa, preferentemente, en las composiciones, formulaciones tópicas y métodos como se divulga en la presente descripción.

“Formulaciones convencionales de avermectina” se refiere a tabletas masticables Heartgard® comercializadas por Merial, Heartgard® de 10 mg/ml y a la forma inyectable de 2,7 mg/ml; a la forma de pasta de 0,153 por ciento y 1,87 por ciento y a la forma oral líquida de 10 mg/ml.

“Sujeto” o “sujeto animal” se refiere a cualquier animal capaz de desarrollar patologías relacionadas con gusanos del corazón tales como, por ejemplo, animales de compañía. Los caninos pueden ser los sujetos preferidos de la presente invención. El sujeto es típicamente un mamífero no humano, y puede ser cualquiera de los animales mencionados en la presente descripción.

5

Los “gusanos del corazón” generalmente pueden incluir gusanos redondos que típicamente residen dentro del corazón de un huésped durante las etapas reproductivas finales de su ciclo de vida. Algunos gusanos del corazón específicos pueden incluir *Dirofilaria immitis* y *Dirofilaria repens* y cualquier otro gusano similar de la misma clase o subclase.

10

“Combinación” como se usa en la presente descripción en términos amplios puede incluir dos o más elementos o compuestos físicamente, químicamente, y/o de otra manera adecuadamente acoplados entre sí para producir un resultado deseado. Ambos componentes de la combinación pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente y pueden ser formas de dosificación separadas o pueden ser parte de la misma forma de dosificación.

15

“Controlar” como se usa en la presente descripción incluye en términos amplios 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.

20

Así, la presente invención tiene como objetivo desarrollar formulaciones mejoradas de ivermectina, que superen las desventajas y limitaciones del tratamiento existente. Se divulga, además, un método de tratamiento y/o control de la infestación, y un régimen de dosificación y formulaciones que pueden administrarse de manera fácil y segura para producir una respuesta eficaz en muchas especies susceptibles a la infección por gusanos del corazón.

25

Las dosis actualmente aprobadas de ivermectina son de aproximadamente 6 mcg/kg oralmente o 200 mcg/kg subcutáneamente. Se informa generalmente que la ivermectina administrada per se a 6 mcg/kg puede matar eficazmente a las larvas de *Dirofilaria* de un mes de edad. Cunningham CP y otros, (Am. J. Vet. Res., 2006, 67) brindaron evidencia de que esta tasa efectiva podría ser superior o igual a 0,2 ng/mL de ivermectina en el plasma.

30

La técnica anterior no enseña ni sugiere un método o formulación de ivermectina, que proporcione una concentración efectiva más baja del fármaco de ivermectina activo en relación con la resultante de la administración de formulaciones de ivermectina convencionales, y que mantenga la eficacia y exhiba un perfil de seguridad mejorado. El solicitante estableció sorprendentemente una tasa efectiva de aproximadamente 0,1 ng/mL de ivermectina en el plasma. Así, las formulaciones de acuerdo con la presente invención proporcionan una protección a largo plazo, por ejemplo, de al menos 6 meses para la formulación como collar, tira de collar, o medallón contra infecciones causadas por parásitos.

35

Por consiguiente en una modalidad preferida, la divulgación actual proporciona un método para controlar la infestación por gusanos del corazón mediante la administración de una dosis terapéuticamente efectiva o protectora de ivermectina que logra una reducción de *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en un sujeto animal, a una concentración plasmática más baja de ivermectina en comparación con la concentración plasmática de ivermectina obtenida a través de formulaciones de ivermectina convencionales según lo definido por Cunningham CP y otros (Am. J. Vet. Res., 2006, 67).

40

En una modalidad preferida, dicha concentración de ivermectina plasmática más baja es de menos de 0,2 ng/mL, o menos de 0,15 ng/mL, está en el intervalo de 0,1 ng/mL a 0,15 ng/mL, o es de aproximadamente 0,1 ng/mL. En otra modalidad preferida dicha concentración de ivermectina plasmática más baja es de aproximadamente 5-95 % de las formulaciones de ivermectina convencionales, particularmente la concentración plasmática preferida es de aproximadamente 50 % de las formulaciones de ivermectina convencionales.

45

En otra modalidad, la presente divulgación describe una composición para controlar la infestación por gusanos del corazón en un sujeto, en donde la composición es efectiva a una concentración plasmática más baja de ivermectina en comparación con las formulaciones de ivermectina convencionales, y exhibe un perfil de efectos secundarios reducido en comparación con una formulación convencional. En una modalidad preferida, dicha concentración de ivermectina plasmática más baja es de menos de 0,2 ng/mL, o menos de 0,15 ng/mL, está en el intervalo de 0,1 ng/mL a 0,15 ng/mL, o es de aproximadamente 0,1 ng/mL. En otra modalidad preferida dicha concentración de ivermectina en plasma más baja es de aproximadamente 5-95 % de las formulaciones de ivermectina convencionales, la concentración de plasma particularmente preferida es de aproximadamente 50 % de las formulaciones de ivermectina convencionales.

50

La presente divulgación, además, describe una composición activa novedosa para controlar la infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en el sujeto, que comprende una combinación de avermectina, preferentemente, ivermectina y al menos otro agente ectoparasitario o endoparasitario (control). Dicha composición puede administrarse y usarse de la manera descrita en la presente descripción para otras composiciones, que incluyen la dosificación, período de tiempo o forma tópica.

60

Las formulaciones de la presente divulgación se administran, preferentemente, a través de artículos conformados. Los artículos conformados son, entre otros, collares, tiras de collar, medallones, bombas, accesorios para collares, etiquetas para las orejas, bandas que se fijan a las extremidades o partes del cuerpo, películas y tiras adhesivas, películas desprendibles o formas puntuales o vertidas.

65

5 Cuando se comparan con las opciones de tratamiento existentes, por ejemplo, masticables, que se administran mensualmente, suspensiones inyectables que tienen una acción a largo plazo, es decir, 6-12 meses, las formulaciones tópicas presentes tienen la ventaja de aplicarse fácilmente, no son invasivas, no contienen solventes agresivos, y tienen una acción de larga duración. Además, el tratamiento puede discontinuarse fácilmente en ciertos casos raros, como, por ejemplo, si existe algún problema de toxicidad, incompatibilidad con otro tratamiento o cirugía, lo que no puede hacerse en caso de un producto inyectado. Preferentemente, las formulaciones de acuerdo con la presente invención se administran a los sujetos animales al menos dos veces al año y hasta una vez al año.

10 Además, los collares de la presente divulgación son novedosos en comparación con los otros collares, tiras, o medallones comercializados, en el sentido de que estos últimos solo contienen antiparasitarios externos, pero carecen de un agente de control activo de la infestación tal como una ivermectina y, preferentemente, ivermectina, que tiene una acción sistémica y/o un agente activo contra parásitos internos.

15 Las composiciones de la presente divulgación pueden estar en forma de collares, tiras de collar, o medallones, aditamentos para collares, etiquetas para las orejas, bandas que se fijan a las extremidades o partes del cuerpo, películas y tiras adhesivas, películas desprendibles o formas puntuales o vertidas que comprenden una cantidad de ivermectina suficiente para alcanzar una concentración plasmática de menos de 0,2 ng/mL, o menos de 0,15 ng/mL, que está en el intervalo de 0,1 ng/mL a 0,15 ng/mL, o de aproximadamente 0,1 ng/mL por un período de al menos 6 meses hasta 12 meses.

20 Para producir collares, tiras o medallones, se usan resinas de polivinilo, poliuretanos, poliacrilatos, resinas epoxi, celulosa, derivados de celulosa, poliamidas y poliésteres de manera conocida, y estos son suficientemente compatibles con la ivermectina y particularmente con la ivermectina. Los polímeros deben tener suficiente resistencia y flexibilidad para no romperse o volverse frágiles cuando se conforman en una banda. Deben ser lo suficientemente duraderos como para ser resistentes al desgaste normal. En adición, los polímeros deben permitir que los ingredientes activos migren satisfactoriamente a la superficie del collar moldeado. Estos requisitos se cumplen en particular mediante resinas de polivinilo sólidas, es decir, productos de polimerización formados por polimerizados de un doble enlace de vinilo. Las resinas de vinilo típicas son, por ejemplo, haluros de polivinilo, tales como cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilo-acetato de vinilo y fluoruro de polivinilo; ésteres de poliacrilato y polimetacrilato, tales como acrilato de polimetilo y metacrilato de polimetilo; y polivinilbencenos, tales como poliestireno y poliviniltolueno.

25 Pueden usarse plastificantes apropiados para fabricar collares, tiras de collar o medallones. El plastificante que se usará depende de la resina y de su compatibilidad con el plastificante. Los plastificantes adecuados son, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, octil dodecanol, aceites vegetales (es decir, aceite de coco...), ésteres de ácido fosfórico, tal como tricresil fosfato, ésteres de ácido ftálico, tales como dimetil ftalato y dioctil ftalato, y ésteres de ácido adípico, tal como el diisobutil adipato. Pueden usarse, además, otros ésteres, tales como los ésteres de ácido azelaico, ácido maleico, ácido ricinoleico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido sebácico, ácido esteárico y ácido trimelítico, así como poliésteres lineales complejos, plastificantes poliméricos y aceites de soja epoxidados. La cantidad de plastificante es aproximadamente del 10 al 50 % en peso, preferentemente, del 20 al 45 % en peso, de la composición total.

40 Los collares, tiras de collar, o medallones, accesorios para collares, etiquetas para las orejas, bandas que se adhieren a las extremidades o partes del cuerpo, películas y tiras adhesivas, y películas desprendibles pueden contener, además, componentes adicionales, tales como estabilizadores, lubricantes, rellenos y colorantes, sin cambiar las propiedades subyacentes de la composición.

45 Los estabilizadores adecuados son antioxidantes y agentes que protegen los collares, tiras de collar o medallones de la radiación ultravioleta y la degradación no deseada durante el procesamiento, tal como extrusión. Algunos estabilizadores, como los aceites de soja epoxidados, sirven adicionalmente como plastificantes secundarios.

50 Los lubricantes usados pueden ser, por ejemplo, aceites, ceras, estearatos, ácido esteárico y polietilenos de bajo peso molecular.

55 Los colorantes son todos los colorantes que tienen licencia para su uso en animales y que pueden disolverse o suspenderse. Los adyuvantes, además, esparcen aceites tales como miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos y alcoholes grasos. Los antioxidantes son sulfitos o metabisulfitos tales como metabisulfito de potasio, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y tocoferol.

60 La elección del método de procesamiento en la producción de los collares de acuerdo con la invención depende en una base técnica de las propiedades reológicas del material del collar y la forma del collar deseado. El método de procesamiento puede ajustarse de acuerdo con la tecnología de procesamiento o de acuerdo con el tipo de conformación. En la tecnología de procesamiento, los procesos pueden clasificarse de acuerdo con las condiciones reológicas continuas en estos.

65 De acuerdo con esto, para materiales de collar viscosos puede considerarse el vertido, prensado, inyección y recubrimiento, y para polímeros elastoviscosos puede considerarse el moldeo por inyección, extrusión, calandrado,

laminado y opcionalmente bordeado. Cuando se clasifican de acuerdo con el tipo de conformación, los collares moldeados de acuerdo con la invención pueden producirse mediante vertido, inmersión, prensado, moldeo por inyección, extrusión, calandrado, estampado, doblado, ahuecamiento, etc.

5 Los collares preferidos pueden componerse por una matriz polimérica que comprende un copolímero de etileno/acetato de vinilo (EVA) mezclado con una amida de bloque de poliéter (PEBAX). La matriz polimérica se carga en la composición activa con una relación en peso inferior a 0,66. Los collares que se obtienen de esta manera pueden administrarse o aplicarse al sujeto animal como un accesorio, para asegurar el contacto cercano entre el pelo del sujeto animal y la presente formulación y la penetración posterior de ivermectina, como endoparasitocida en el torrente sanguíneo del animal.

10 De acuerdo con otra modalidad, la ivermectina puede administrarse mediante un dispositivo que aplica una dosis específica predefinida de ivermectina en uno o más puntos de tiempo a la piel del animal. La ivermectina no se administra continuamente por el dispositivo y, preferentemente, se administra en puntos temporales de acuerdo con los descritos en la presente descripción para la administración de ivermectina. El dispositivo generalmente se fija al animal y se incorpora a un collar. El dispositivo comprende, preferentemente, una minibomba que suministra la ivermectina desde un depósito de ivermectina a la piel del animal. El dispositivo puede comprender un medio de control que es capaz de operar la minibomba para administrar la ivermectina en los momentos requeridos.

20 De acuerdo con la presente invención, los collares pueden administrarse en un solo momento (por ejemplo, como una dosis) o en puntos de tiempo separados (por ejemplo, como dosis divididas). Cuando la forma de dosificación se administra en puntos de tiempo separados, el intervalo entre las administraciones separadas de la dosis dividida puede ser de varios meses, preferentemente, de cada 6 meses a al menos 12 meses. De hecho, la administración de ivermectina, por ejemplo, en un collar, tira de collar, o medallón proporciona una protección a largo plazo contra parásitos durante un periodo de al menos 6 meses hasta aproximadamente 12 meses.

25 En una modalidad preferida adicional de la divulgación, los compuestos en estas cantidades pueden combinarse con otros agentes de control ectoparasitario o endoparasitario.

30 En una modalidad particular, la presente descripción describe un kit útil en el control de la infestación por gusanos del corazón en un sujeto, que comprende una dosis de ivermectina que logra una reducción o control de la infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens* en sujetos animales, a una concentración plasmática más baja de ivermectina en comparación con la concentración plasmática de ivermectina obtenida mediante la formulación convencional de ivermectina, opcionalmente en combinación con ectoparasitario (garrapatas, pulgas...) o endoparasitario (Ascaris, Ancilostoma...), opcionalmente un vehículo, e instrucciones para el tratamiento de una infestación parasitaria.

35 **Ejemplos**

Ejemplo 1: preparación y prueba de collares que contienen ivermectina

40 Se prepararon los siguientes dos tipos de collares que contenían 0,45 % de ivermectina como se enumeran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1:

45	Constituyentes	Collar 0,45 %
	Ivermectina	0,45
	Pebax (poliamida)	60
50	EVA PA 538	25
	Isopropanol	0,75
	Aceite de coco	4,8
	Soft-n-safe (aceite de ricino hidrogenado)	4,5
55	Eutanol G (octil dodecanol)	4,5
	Total	100

60 Para las pruebas, 2 perros adultos recibieron un collar del 0,45 %, durante al menos 120 días. Las concentraciones de ivermectina en el plasma, recolectadas en la vena yugular desde el día 0 (D0) hasta el día 120 (D120), de cada grupo se presentan en la Tabla 2 en ng/mL.

65

Tabla 2: Perros con collar del 0,45 %

Días	Ivermectina (ng/mL)		Promedio	Desviación estándar
	Perro 1	Perro2		
0	0,250	0,115	0,183	0,095
2	0,530	0,472	0,501	0,041
4	0,286	0,313	0,300	0,019
10	0,229	0,162	0,196	0,047
15	0,272	0,168	0,220	0,074
30	0,159	0,230	0,195	0,050
42	0,121	0,330	0,226	0,148
71	0,248	0,423	0,336	0,124
99	0,347	0,817	0,582	0,332
120	0,391	0,334	0,363	0,040
180	0,200	0,150	0,175	0,025
365	0,150	0,115	0,132	0,018

Ejemplo 2: prueba de infestación por dirofilariosis

Para las pruebas, 7 perros adultos se dividen en dos grupos: un grupo de 4 perros recibe un collar de ivermectina como se describe en el Ejemplo 1 y el segundo grupo de control de 3 perros no recibe ningún tratamiento.

Estos 7 perros se retan por una inyección subcutánea de 2 mL de 75 larvas de *Dirofilaria immitis* L3 a los 120 días (D 120), después de usar los collares por primera vez.

Las infestaciones por *Dirofilaria immitis* se evalúan mediante pruebas serológicas realizadas por pruebas de detección por Elisa de *Dirofilaria immitis* (Canine Heartworm Antigen Test Kit, PetChek™ HTWM PF-Idexx) 150 días (D270), 195 días (D315) o 240 días (D360) después del reto con dirofilaria (D 120).

Las pruebas serológicas en D315 y D360 se realizan después de retirar el collar a los 150 días. La necropsia de los perros de control mostró que la mitad de los gusanos estaban en la arteria pulmonar, y la otra mitad en el corazón.

Los resultados de la infestación demuestran que no hay infestación por *Dirofilaria immitis* en los perros que reciben el collar del Ejemplo 1, en D270, D315 y D360 después del reto.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de un fármaco veterinario para su uso en el control de la infestación por gusanos del corazón en un sujeto animal no humano, en donde dicha composición tiene la forma de un collar, y en donde dicha composición se administra tópicamente al menos dos veces al año hasta aproximadamente una vez al año a dicho sujeto animal no humano y comprende una cantidad de 0,45 % en peso de ivermectina, en relación con el peso total de la composición.
- 10 2. La composición de un fármaco veterinario para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho sujeto es una mascota, tal como un canino.
3. La composición de un fármaco veterinario para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la infestación por gusanos del corazón es infestación por *Dirofilaria immitis* y/o *Dirofilaria repens*.
- 15 4. La composición de un fármaco veterinario para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en donde dicha composición está en forma de un collar que comprende en % en peso:
 - ivermectina 0,45 %,
 - bloque de poliéter amida 60 %,
 - copolímero de etileno/acetato de vinilo 25 %,
 - 20 - isopropanol 0,75 %,
 - aceite de coco 4,8 %,
 - aceite de ricino hidrogenado 4,5 %, y
 - octilcancanol 4,5 %.