(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 971 223**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2018 PCT/EP2018/059429**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2018 WO18189314**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2018 E 18717058 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023 EP 3609470**

(54) Título: **Implante para tratar infestaciones por parásitos**

(30) Prioridad:

13.04.2017 EP 17166456

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2024

(73) Titular/es:

CEVA SANTÉ ANIMALE (100.0%)
10 Avenue de La Ballastière
33500 Libourne, FR

(72) Inventor/es:

GUIMBERTEAU, FLORENCE y
FORGET, PATRICK

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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

Implante para tratar infestaciones por parásitos

Campo de la invención

La invención se refiere a un implante sólido inyectable y libre de disolvente que comprende una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica que es ivermectina, o una sal de la misma, y un polímero biorreabsorbible que es ácido poliláctico, y su uso en la prevención y/o tratamiento de infestaciones de parásitos en un mamífero no humano, especialmente mascotas, en donde el parásito es la dirofilaria immitis.

También se refiere a un kit útil para prevenir y/o tratar parásitos en un mamífero no humano que comprende una jeringa y 1 a 6 subunidades del implante sólido.

Antecedentes de la invención

Los mamíferos no humanos, por ejemplo, animales de compañía, tales como perros y gatos, están sujetos frecuentemente a infestaciones y/o infecciones de parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como garrapatas, pulgas, sarna, piojos/liendres, moscas parasíticas, mosquitos... y endoparásitos tales como gusanos planos (o platelmintos), anquilostomos o lombrices (o nematodos).

Más particularmente, el gusano del corazón es una lombriz parasítica (especialmente la dirofilaria immitis) que se esparce de huésped a huésped a través de picaduras de mosquitos (huésped intermedio). Los huéspedes definitivos y más afectados son los perros, pero también puede infectar a gatos, lobos, coyotes, zorros, hurones, leones marinos e incluso bovinos y humanos. Se encuentra más frecuentemente en África, América, Oceanía, Europa y Asia.

El parásito se denomina comúnmente “gusano del corazón” porque 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 gusanos del corazón puede dar como resultado enfermedades graves para el huésped: dirofilariasis y, más justamente, enfermedad del gusano del corazón.

Cuando un mosquito pica a un animal infectado, los gusanos del corazón jóvenes, llamados microfilarias, entran en el sistema del mosquito. En dos semanas, las microfilarias se desarrollan en larvas infecciosas dentro del mosquito y estas larvas infecciosas pueden transmitirse a otros animales cuando el mosquito pica de nuevo. Cuando entra en el sistema sanguíneo del perro a través de esta picadura, se desarrollan larvas (macrofilarias) y migran al corazón del perro donde maduran y se reproducen. El ciclo de vida dirofilaria se completa cuando las microfilarias ingeridas maduran en larvas infecciosas en el mosquito. El desarrollo de larvas en gusanos adultos tarda aproximadamente 180 días en los perros, mientras que el ciclo de vida de los gusanos del corazón es de aproximadamente 6 meses.

Las dirofilarias immitis aparecen como lombrices filiformes de color blanco que alcanzan hasta 20 cm de longitud en los machos adultos (12-20 cm) y 31 cm en las hembras adultas (25-31 cm), con un diámetro medio de 1 mm.

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), los gusanos pueden alcanzar el ventrículo derecho, la aurícula derecha y ocasionalmente la vena cava. La respuesta inicial incluye la hinchazón de las pequeñas arterias pulmonares y la coagulación de la sangre. La presencia física de gusanos del corazón en la arteria pulmonar y el ventrículo derecho del corazón canino, y la destrucción resultante del tejido, provoca problemas respiratorios y circulatorios que pueden ser mortales en condiciones de estrés o ejercicio vigoroso. La hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardíaca del lado derecho pueden resultar en insuficiencia cardíaca congestiva.

Debido a que es necesario tener muchos gusanos del corazón para obstruir el flujo sanguíneo hasta un grado significativo, los gusanos del corazón pueden estar presentes dentro del corazón durante hasta 2 o 3 años antes de provocar signos clínicos. A medida que la enfermedad progresa, el tejido pulmonar puede destruirse conduciendo a un empeoramiento de la tos, mientras que los daños hepáticos y renales pueden ocurrir debido a un flujo sanguíneo reducido en los órganos. Si no se trata, la enfermedad del gusano del corazón puede provocar la muerte.

Aunque desde hace dos décadas se dispone de estrategias de prevención seguras, muy eficaces y convenientes, la enfermedad del gusano del corazón, debida a la dirofilaria immitis, sigue causando daños severos e incluso la muerte en perros y otros animales (gatos, bovinos, humanos, cobayas y hurones) en muchas partes del mundo. Además, el parásito y los mosquitos vector continúan esparciéndose en áreas donde no se han informado anteriormente.

El control de dichos parásitos se ha reconocido durante mucho tiempo como un aspecto importante de los regímenes de salud humana y animal. Aunque se utilizan varias alternativas para controlar las infestaciones, adolecen de muchos problemas, como un espectro de actividad limitado, la necesidad de repetir el tratamiento (falta de cumplimiento) y, en algunos casos poco frecuentes, resistencia por parte de los parásitos.

Otro gusano redondo que puede citarse es la dirofilaria repens. Se encuentra más frecuentemente en Europa Oriental, África y Asia. El gusano afecta a perros y otros carnívoros como gatos, lobos, leones marinos, zorros, coyotes y ratas almizcleras. Como ocurre con la dirofilaria immitis, los mosquitos (huésped y vector) transmiten microfilarias infecciosas, que se desarrollan en macrofilarias fértiles en su huésped definitivo, el perro. Las larvas se desarrollan para convertirse en larvas infecciosas dentro del mosquito durante 10-16 días, antes de volver a introducirse en un nuevo huésped. Los adultos de la dirofilaria repens se localizan en los tejidos subcutáneos de perros y gatos, donde maduran en 6-7 meses. Las dirofilarias repens aparecen como lombrices filiformes que alcanzan hasta 25 cm de longitud en las hembras adultas (25-30 cm), mientras que los machos adultos son más cortos, con un diámetro medio de 1-2 mm.

En ambos casos (dirofilaria repens y dirofilaria immitis), los seres humanos también pueden infectarse como huéspedes aberrantes. Sin embargo, la mayoría de las larvas infecciosas que se introducen en los humanos mueren.

Actualmente para el tratamiento curativo, solo dos derivados de arsénico están disponibles para perros clínicamente infestados, concretamente tiacetarsamida (Caparsol®, de Abbott Laboratories) que es un medicamento antiguo, con efectos adversos graves y diclorhidrato de melarsomina (Immiticida®, de Merial), que es un fármaco más reciente con menos efectos secundarios. Para la quimioprofilaxis, son posibles dos alternativas para prevenir la enfermedad del gusano del corazón en los perros: la administración diaria de citrato de dietilcarbamazina o la administración mensual de lactonas macrocíclicas.

El número de lactonas macrocíclicas se ha comercializado como tratamiento preventivo, por ejemplo, ivermectina con el nombre de Ivomec® o Heartgard® (de Merial), doramectina (Dectomax®, de Zoetis), moxidectina y abamectina (Avomec)®, de Merial).

Además, una formulación de liberación lenta de microesferas lipídicas impregnadas con oxidectina inyectadas por vía subcutánea, que proporciona una protección continua de seis meses después de una única administración de una sola dosis, se ha comercializado por Zoetis con el nombre de Moxidectin SR®, ProHeart 6® o Guardian SR® (US-6340671). Se trata de una suspensión que requiere una compleja preparación y uso en la práctica veterinaria general. Además, este producto fue retirado voluntariamente del mercado de Estados Unidos en septiembre de 2004 debido a problemas de seguridad, y actualmente ha sido autorizado de nuevo por la FDA en el marco de un programa de minimización de riesgos y distribución restringida.

Más particularmente, la ivermectina se ha comercializado para el tratamiento de diversos parásitos intestinales helmintos que incluyen la dirofilaria immitis y la dirofilaria repens en animales. Por ejemplo, los comprimidos masticables de Heartgard® se administran por vía oral, a intervalos mensuales, en una cantidad mínima recomendada de 6 µg de ivermectina por kilogramo (2,72 µg/lb) de peso corporal. Heartgard® está disponible en tres dosificaciones para perros de diferentes pesos (68, 136 y 272 µg).

Para otras especies como cerdos, vacas, ovejas y caballos, la ivermectina está disponible en 10 mg/ml y 2,7 mg/ml para forma inyectable; 0,153 por ciento y 1,87 por ciento para la forma de pasta; 10 mg/ml para la forma oral líquida.

La patente WO2007024719 se refiere a una formulación inyectable de acción prolongada líquida para combatir ectoparásitos y/o endoparásitos en un mamífero que comprende ivermectina y polilactida. La formulación tiene un efecto terapéutico durante un período de tiempo que consiste en al menos aproximadamente cuatro meses.

La patente US-2017020848 describe una composición inyectable de liberación prolongada para el tratamiento o prevención de infecciones por parásitos en un animal que comprende una cantidad eficaz antiparasitaria de al menos un agente activo de isoxazolina, polilactida, ivermectina y un solvente o mezcla de solventes.

La patente CN103830170 se refiere a una inyección de gel de ivermectina/poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) para proporcionar una inyección de acción prolongada para prevenir y tratar infecciones por parásitos del ganado.

La patente CN102302457 se refiere a microesferas de ivermectina de liberación sostenida de PLGA o ácido poliláctico (PLA) para matar parásitos durante 103 días.

La patente US-9351987 se refiere a un método para controlar la enfermedad del gusano del corazón, el método comprende administrar a un perro un implante no biorreabsorbible que comprende ivermectina, que se administra cada 6 meses a 12 meses.

La patente WO 2012/013791 describe implantes que contienen ivermectina y material biocompatible, tales como poliésteres, poliaminoácidos, siliconas, celulosa, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, alcoholes de polivinilo y materiales de silicona, para controlar las enfermedades del gusano del corazón.

Pero ninguno de las patentes de la técnica anterior describe un implante sólido con un polímero biorreabsorbible como ácido poliláctico según la presente invención.

A pesar de la eficacia de los fármacos anteriores, permanece un problema de seguridad: las concentraciones plasmáticas totales elevadas de ivermectina se consideran un factor de riesgo de enfermedades del sistema nervioso en los perros.

En un estudio de 36 días en perros beagle en donde la ivermectina se administró por vía oral a 0,5 y 2,0 mg/kg de peso corporal (bw), las concentraciones de ivermectina (B1a) en plasma aumentaron dramáticamente entre el día dos y el día ocho y alcanzaron un estado estable después de aproximadamente tres semanas. Un aumento de cuatro veces en la dosis dio como resultado un aumento promedio de ocho veces en los niveles plasmáticos. Se ha observado que dichos 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 graves incluyen ataxia y temblores. Las muertes fueron precedidas por un estado comatoso. Para los perros collie, aproximadamente el 30 % de ellos eran altamente sensibles a la ivermectina. En un estudio oral de 14 semanas en perros beagle (4/sexo/grupo), se observó midriasis y ligera pérdida de peso para 1,0 y 2,0 mg/kg de peso corporal. Cuatro perros en el grupo de 2,0 mg/kg de peso corporal desarrollaron temblores, ataxia, anorexia y deshidratación y fueron sacrificados antes del final del estudio. El nivel sin efecto observable (NOEL) fue de 0,5 mg/kg de peso corporal. Ahora se informa que los collie son los perros afectados más frecuentemente (patente US-9351987).

Es conocido, en seres humanos y en varias especies animales, que la expresión o función alterada de la p-glicoproteína (o la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos) posiblemente podría permitir el aumento de las concentraciones cerebrales de ivermectina y producir una neurotoxicidad grave. Como consecuencia del régimen de dosificación normal para la ivermectina, los animales tratados necesariamente reciben una cantidad relativamente grande del fármaco que permanece eficaz durante un período prolongado. Esto, a su vez, significa que poco después del tratamiento, el animal tiene una concentración muy alta de ivermectina en su torrente sanguíneo, que disminuye durante el resto del período.

Además, las formulaciones de ivermectina comercializadas actualmente tienen ciertas precauciones para usarse. La Sociedad Americana del Gusano del Corazón (AHS) reconoce la red de seguridad (o efecto de retroceso) y las propiedades adulticidas de algunas lactonas macrocíclicas, particularmente ivermectina. Sin embargo, los perros de trabajo positivos en gusanos del corazón podrían estar más en riesgo de desarrollar tromboembolia severa y morir. Las imágenes radiográficas y ecocardiográficas empeoradas sugieren que dicho tratamiento está contraindicado. Además, incluso en perros asintomáticos, debe administrarse con mucha precaución y deben ser examinados por un veterinario al menos una vez cada 4-6 meses. Del mismo modo, la ivermectina debe utilizarse con precaución en collie y perros pastores relacionados que son más susceptibles a sus efectos neurotóxicos que otras razas de perros.

Resumen de la invención

Por consiguiente, para superar los problemas anteriores, aumentar la eficacia de la lactona macrocíclica y, más especialmente, avermectina, para erradicar dirofilariasis, y proporcionar un rendimiento más predecible de este fármaco, existe una necesidad en la técnica de una forma de dosificación que proporcione una absorción mejorada y biodisponibilidad de la lactona macrocíclica, con mayor precisión avermectina y con mayor precisión ivermectina, a una concentración plasmática máxima más baja.

Por lo tanto, la presente invención tiene como objetivo proporcionar formulaciones novedosas que sean más fáciles de administrar y que sean capaces de mantener una concentración en plasma eficaz durante un período prolongado.

Los implantes según la presente invención tienen numerosas ventajas. Son más seguros, menos tóxicos, más estables y bien aceptados por el cuerpo (biocompatibles): no hay signos clínicos negativos y generales relevantes (bioquímica/biología) debido a la inyección del implante.

Los implantes son más eficaces, tienen una vida media larga, son bien absorbidos, bien distribuidos, bien metabolizados y bien eliminados por el cuerpo (bioerrosionables, biorreabsorbibles).

Los implantes también están listos para usarse. Son fáciles de utilizar como medicamentos veterinarios: el usuario no tiene que preparar ninguna suspensión o solución mezclando micropartículas con un disolvente orgánico/acuoso o cualquier otro excipiente o líquido, ni necesita medir/calcular y extraer la cantidad conveniente (volumen) del fármaco de una jeringa, según el peso del animal. Por consiguiente, no hay riesgo de error en la dosis. El régimen de dosificación está perfectamente controlado.

Además, en caso de problemas alérgicos, gracias a la forma sólida de los implantes, es posible retirar el implante y detener el tratamiento en cualquier momento. De hecho, a medida que los implantes no son de gel sino sólidos, no se dispersan en el animal, y el perfil de liberación cinética (magnitud y regularidad de liberación) del ingrediente activo puede controlarse fácilmente. La cantidad de ingrediente activo se difunde de forma sostenible durante varios meses, a través del polímero, sin dañarse gracias a la "capa de protección" del polímero, lo que aumenta su eficiencia. La previsibilidad de la eficacia del implante aumenta. El implante tiene un perfil de liberación prolongada. Gracias a esto, la concentración máxima ($C_{máx}$) del implante se reduce y la curva de liberación inicial es lisa.

Finalmente, no hay más necesidad de administraciones restrictivas, lo que da como resultado una mejor observación del tratamiento.

Por lo tanto, el problema resuelto por la presente invención es proporcionar un implante sólido estéril fácil inyectable para tratar y/o prevenir infestaciones de parásitos en un mamífero no humano, que tiene una eficacia y permite una concentración plasmática eficiente durante 4 a 20 meses.

La invención se expone en el conjunto de las reivindicaciones adjuntas.

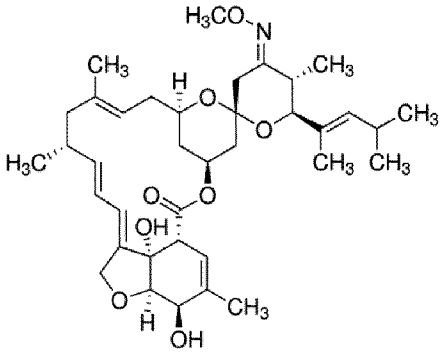
Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, esta invención se refiere a un implante veterinario sin disolvente inyectable sólido que comprende una lactona macrocíclica que es ivermectina o una sal de la misma, y un polímero biorreabsorbible farmacéuticamente aceptable que es ácido poliláctico.

Las lactonas macrocíclicas se clasifican en dos grupos de moléculas estructuralmente relacionadas: milbemicinas y avermectinas.

Las milbemicinas se usan como agentes antiparasitarios contra gusanos, garrapatas y pulgas. Milbemicinas significan milbemicina oxima, moxidectina o mezclas de las mismas, y más preferiblemente la milbemicina es la moxidectina.

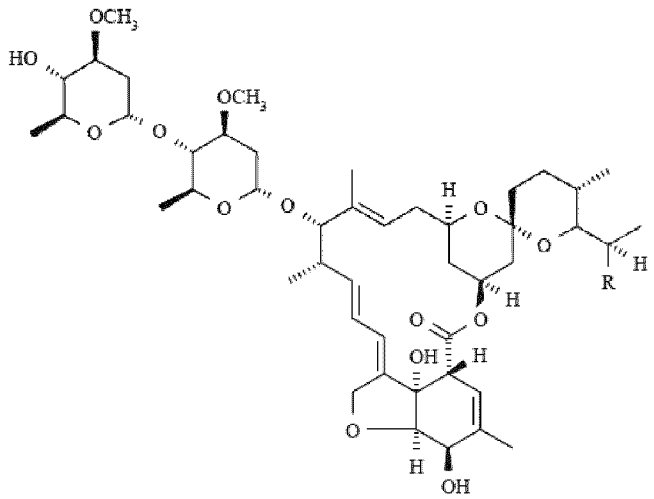
La moxidectina tiene la fórmula estructural (milbemicina B, CAS n.° 11350706-5, peso molecular 639,8 g/mol^{-1}):



Las avermectinas son derivados macrocíclicos de 16 miembros de lactona utilizados como antihelmínticos e fármacos insecticidas. Bloquean la transmisión de la actividad eléctrica en invertebrados nervios y células musculares, provocando la parálisis de su sistema neuromuscular. La avermectina significa ivermectina, doramectina, abamectina, eprinomectina o selamectina, o mezclas de las mismas.

La avermectina según la presente invención es ivermectina. La ivermectina consiste en una mezcla de dos compuestos estructuralmente similares, 22, 23- dihidroavermectina B1a (H2B 1a, no menos del 80 %, CAS n.° 70288-86-7, peso molecular 875,1 g/mol^{-1}) y 22, 23-dihidroavermectina B1b (H2B 1b, no más del 20 %, CAS n.° 71827-03-7, peso molecular 861,07 g/mol^{-1}) como se describe en la patente US-4.199.569.

Las fórmulas estructurales son:



Componente H_2B_{1a}: R = CH_2CH_3 Componente H_2B_{1b}: R = CH_3

La lactona macrocíclica según la presente invención es ivermectina o una sal de la misma.

Los términos avermectinas y milbemicinas también comprenden sus sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido inorgánico, así como sales de ácido orgánico. La sal de ácido inorgánico puede ser clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato de nitrato y similares. Las sales de ácido orgánico incluyen fumarato, citrato, tartrato, acetato, maleato, toluensulfonato, metanosulfonato y similares.

Más particularmente, la cantidad de lactona macrocíclica que es ivermectina o una sal de la misma, está comprendida entre 5 y 60 % en peso del peso total del implante, entre 10-50 % en peso, entre 10-40 % en peso entre 10-30 % en peso, entre 10-20 % en peso, entre 10-15 % en peso, entre 11-15 % en peso, entre 12-15 % en peso, y con aun mayor preferencia entre 13 y 15 % en peso.

El implante según la presente invención comprende un polímero biorreabsorbible farmacéuticamente aceptable, que es ácido poliláctico.

Como se utiliza en la presente memoria, "biorreabsorbible" se refiere a materiales que pueden descomponerse, deteriorarse, degradarse, absorberse y eliminarse, directamente por el cuerpo y que no requieren una eliminación mecánica o manual, tales como suturas. Estos son sustratos capaces de reabsorberse al menos parcialmente al entrar en contacto con un tejido biológico diana en una cantidad definida de tiempo dependiendo de la composición. Los términos biorreabsorbibles, bioabsorbibles, biocompatibles, biodegradables, bioerosionables se utilizan indistintamente. Se refieren a polímeros que son capaces de degradarse parcial y/o completamente y/o erosionarse en diferentes grados de niveles moleculares en el cuerpo, una vez que se ha servido su propósito clínico. Están expuestos a fluidos corporales tales como sangre, linfa, jugo... y el organismo los reabsorbe, absorbe, degrada, erosiona y/o elimina gradualmente por el cuerpo. Los procesos de deterioro y absorción del polímero pueden ser causados, por ejemplo, por hidrólisis, acciones celulares y/o procesos metabólicos (catabolismo, anabolismo...). En caso de hidrólisis, la velocidad de hidrólisis depende de muchos factores tales como el tamaño e hidrofilicidad del polímero particular, el grado de cristalinidad del polímero y el pH y la temperatura del cuerpo. En general, la degradación será más corta para polímeros con pesos moleculares más bajos o una mayor hidrofilicidad.

Como ejemplo, cuando la polilactida (un polímero biorreabsorbible conocido) se expone a medios acuosos tales como tampones o tejidos, el agua se absorbe y reacciona con los enlaces éster, rompiendo así la cadena principal del polímero. Un grupo hidroxilo y una forma de grupo ácido carboxílico para cada enlace éster se hidroliza. Lentamente, la reducción del peso molecular conduce a una reducción en las propiedades físicas y a la formación de fragmentos solubles en agua. Estos fragmentos se difunden lejos del polímero y finalmente se hidrolizan a ácidos láctico que se procesan en trayectorias metabólicas normales.

El polímero farmacéuticamente aceptable también puede ser bioestable, lo que se refiere a polímeros que no son inmediatamente biorreabsorbibles, y son químicamente/biológicamente estables en el cuerpo durante varios meses: de 4 a 20 meses, por ejemplo. Los polímeros bioestables de la presente invención tienen una velocidad de reabsorción controlable y/o seleccionable. En consecuencia, un perfil/tasa de liberación cinética (cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo como se define por la prueba in vitro (no in vivo)) del presente ingrediente activo de la aplicación puede realizarse en:

- el 15 % de dosis de lactona macrocíclica se libera de 0 a 50 horas,
- el 30 % de dosis de lactona macrocíclica se libera de 20 a 250 horas,

- el 50 % de dosis de lactona macrocíclica se libera después de 25 horas,

- el 80 % de dosis de lactona macrocíclica se libera después de 100 horas.

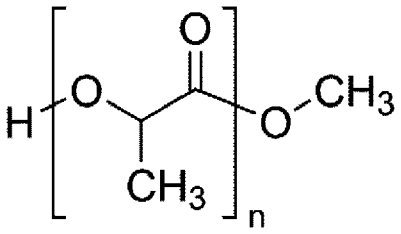
Más preferiblemente, esta liberación cinética se aplica a la ivermectina.

La cantidad de polímero biorreabsorbible que es ácido poliláctico está comprendida preferiblemente entre 15 y 70 % en peso del peso total del implante, entre 20-68 % en peso, entre 25-68 % en peso, entre 30-68 % en peso, entre 35-68 % en peso, entre 40-68 % en peso, aun con mayor preferencia entre 40-67 % en peso del peso total del implante.

Los ejemplos de polímero biorreabsorbible se seleccionan del grupo que consiste en polilactidas, alcohol polivinílico, poliglicólidos, policaprolactonas, poliortoésteres, poliuretanos, polisacáridos, polietilenglicol, óxido de polietileno, polifasfazenos, poliamidas, poliiminocarbonatos, polifosfoésteres, poliortoésteres, polianhídridos, poliortoésteres, polihidroxivaleratos, polihidroxibutiratos, poliaminoácidos, copolímeros de los mismos, o mezclas de los mismos. Los polisacáridos incluyen amidón, quitina, quitosano, pectinas, lignocelulosa, etilcelulosa, alginato, ácido hialurónico, copolímeros de los mismos o mezclas de estos, y similares.

Cuando el PGA cristalino (ácido poliglicólico) se copolimeriza con PLA para formar PLGA, el grado de cristalinidad se reduce y, como resultado, esto conduce a aumentos en las tasas de hidratación e hidrólisis. En general, cuanto mayor es el contenido de glicólido, más rápido es la velocidad de degradación. A medida que el PLA se degrada/hidroliza lentamente, la cantidad de PLA se reduce en comparación con un implante de PLGA u otros polímeros. La viscosidad debe adaptarse: una viscosidad elevada evita la reabsorción del polímero y crea un "collar de implante" en el animal, año tras año, y el polímero de baja viscosidad se absorbe muy rápido y disminuye la eficiencia del implante. Por ejemplo, el PLA es reabsorbible en 12-24 meses, los polímeros acrílicos no son reabsorbibles, los alginatos son reabsorbibles en 3-6 meses, el PLGA es reabsorbible en 6 meses. Por todas estas razones (viscosidad, baja hidrólisis, peso molecular específico, ausencia de collar...), el polímero biorreabsorbible preferido según la presente invención es el ácido poliláctico. Con mayor preferencia, el ácido poliláctico tiene una masa molecular promedio de 18-28 kDa.

El ácido poliláctico, poli(ácido láctico) o polilactida se refiere a la poli(D,L-lactida) (PDLA) que no tiene efectos secundarios, una temperatura de transición vítrea Tg igual a 48-52 °C, una viscosidad de 0,25-0,35 dl/g, y la fórmula siguiente:



Se utiliza preferiblemente Resomer R 203H® de Evonik®. Es una poli(D,L-lactida) con un grupo terminal ácido, una viscosidad de 0,25-0,35 dl/g, una masa molecular promedio de 18-28 kDa, que es soluble en acetona, cloroformo dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, acetato de etilo, hexafluoroisopropanol y tetrahidrofurano.

El implante según la presente invención se refiere a un dispositivo bioactivo, matriz o portador, tal como un dispositivo de administración subcutánea de fármacos, en forma de píldora inyectable/gránulo/cápsula/píldora/píldora recubierta con azúcar/tableta/cápsula gelatinosa que tiene un propósito médico, como por ejemplo tratar y/o prevenir enfermedades.

En una realización de la invención, cada implante tiene un peso entre 10 y 30 mg, preferiblemente entre 15 y 30 mg, preferiblemente entre 15 y 25 mg, preferiblemente entre 15 y 20 mg, y con aun mayor preferencia un peso de aproximadamente 15 mg.

En la especificación completa de la presente invención, el término aproximadamente aplicado a un valor numérico significa un valor del 10 % por encima o por debajo del valor numérico.

El implante tiene preferiblemente una forma similar a una varilla, es preferiblemente de color blanco, y tiene una fuerza de rotura de 25-35N (medida con un analizador de dureza, como se describe en la patente de los EE. UU. n.° 1217). El diámetro del implante está comprendido preferiblemente entre 1,5 y 4 mm (+/- 0,1 mm) con una preferencia por un diámetro de aproximadamente 2,3 mm, y tiene un grosor comprendido entre 1,5 y 6 mm (+/- 0,2 mm), con un grosor preferido de aproximadamente 3 mm.

La "forma similar a la varilla" puede ser de forma circular, elíptica, cilíndrica, tubular.

El implante según la invención es sólido, una píldora, un gránulo, una cápsula, un gránulo, una píldora recubierta de azúcar, una tableta, un polvo gelatinoso y similares.

El implante según la presente invención no contiene disolventes. El implante final comprende menos de 5000 ppm de disolventes orgánicos residuales tales como acetona, dimetilsulfoxido (DMSO), acetato de etilo..., menos de 60 ppm de cloroformo y menos de 720 ppm de tetrahidrofurano (THF), o menos del 5 % de los disolventes líquidos enumerados anteriormente.

El implante también es un implante de liberación prolongada. El significado de "liberación prolongada" se refiere a formas de dosificación que se formulan de tal manera que hacen que la medicina contenida esté disponible durante un período de tiempo prolongado, por lo tanto, la reducción de la frecuencia de dosificación en comparación con la forma de dosificación convencional, por ejemplo, una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata. En la presente memoria, la formulación del implante particular con polímero induce características de liberación prolongada del fármaco en comparación con el ingrediente activo solo: el polímero es responsable del efecto de la acción prolongada del implante. El ingrediente activo se administra durante un período de tiempo prolongado después de su administración. El perfil de liberación prolongada depende, por ejemplo, de la solubilidad, biodisponibilidad, pH, especie...

En una realización particular, el implante según la presente invención comprende además una o más sustancias activas adicionales como agentes de control ectoparasitario o endoparasitario.

Una sustancia activa se refiere a cualquier sustancia prevista para preparar un medicamento, y, cuando se usa en la fabricación del medicamento, se convierte en una sustancia activa de esta medicina, dichas sustancias están destinadas a suministrar una actividad farmacológica u otro efecto directo para las enfermedades diagnóstico, curación, atenuación, tratamiento o prevención o para producir un efecto sobre la estructura y función del cuerpo (como se define en las farmacopeas).

Los agentes ectoparasitarios preferidos según la presente invención se seleccionan de: organoclorados, organofosforados, formamidinas, amidinas, carbamatos, piretroides, piretrinas, fenilpirazoles, benzoilureas, neonicotinoides, oxadiazinas, espinosinas, isoxazolina, inhibidores de la colinesterasa, reguladores del crecimiento de los insectos, más concretamente permetrina, lindano, azufre, dicofano, benzoato de bencilo, crotamitón y similares.

Los agentes endoparasitarios preferidos según la presente invención se seleccionan de: benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, isoquinolinas, salicilanilidas, tetrahidropirimidinas, derivados de aminoacetonitrilo, depsipéptidos, espiroindoles, con más precisión permetrina, praziquantel, epsiprantel, oxfendazol, fenbendazol, albendazol, levamisol, tartrato de pirantel, triclabendazol, brotianida, clioxanida, closantel, niclosamida, oxiclozanida, rafoxanida y similares.

Todas estas sustancias activas son escasamente/poco solubles (1 g de sustancia activa para 100-1000 ml de disolvente a 15-25 °C), muy poco solubles (1 g de sustancia activa para 1000-10.000 ml de disolvente a 15-25 °C) o casi insolubles (1 g de sustancia activa para más de 10.000 ml de disolvente a 15-25 °C) en disolventes (como se define en las farmacopeas). Por lo tanto, se añaden de forma ventajosa al implante según la presente invención.

En una realización adicional de la invención, el implante comprende además uno o más excipientes: uno o más antioxidantes, uno o más agentes de flujo, uno o más lubricantes, uno o más diluyentes y/o uno o más conservantes.

Un excipiente, o sustancia auxiliar, se refiere a cualquier componente del fármaco que no sea una sustancia activa (tales como adyuvantes, estabilizadores, diluyentes, antioxidantes, conservantes antimicrobiano...), según las farmacopeas.

Los antioxidantes pueden seleccionarse de: 2,6-di-terc.-butil-4-metilfenol (butilhidroxitolueno o BHT), vitamina E (DL-alfa-tocoferol, E307), fosfato de vitamina E, vitamina A, polifenoles, butilhidroxianisol (BHA), propilgalato, tocoferol, ácido ascórbico, ácido cítrico, fosfato de di-alfa-tocoferilo, beta-caroteno, carotenos, carotenoides, flavonoides y mezclas de estos... El antioxidante preferido es BHT y vitamina E, y más preferiblemente BHT. Los antioxidantes están presentes en una cantidad entre el 0,001 y el 2 %

Los agentes de flujo pueden seleccionarse entre: sílice coloidal anhidro (CAB-O-SIL®), talco, carbonato de calcio y mezclas de estos... El agente de flujo preferido es el sílice coloidal. Los agentes de flujo están presentes en una cantidad del 0,01-2 %.

Los lubricantes pueden seleccionarse de: aceites, ceras, ácido esteárico, estearatos (estearato de magnesio: LIGAMED MF-2V®, estearato de calcio...), talco, ácidos grasos de cadena larga, polietilenglicol, ácido palmítico, aceites vegetales hidrogenados, estearil fumarato de sodio, benzoato de sodio y mezclas de los mismos. El lubricante preferido es estearato de magnesio. Los lubricantes están presentes en una cantidad del 0,01-2 %.

Los diluyentes se pueden seleccionar de: maltodextrina (Glucidex 19 D®), lactosa monohidrato, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio o fosfato de sodio, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, sorbitol, manitol,

xilitol y mezclas de los mismos... El diluyente preferido es maltodextrina. Los diluyentes están presentes en una cantidad del 15-60 %.

Los conservantes pueden seleccionarse de: p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, fenol, ácido sórbico, cresol y clorocresol, y mezclas de los mismos. Los conservantes están presentes en una cantidad del 0,01-5 %.

En otra realización de la invención, el implante es un implante listo para usar. Por "listos para usar" se entienden los implantes fabricados en forma de pastillas y destinados a ser inyectados tal y como se venden: sin necesidad de mezcla previa ni de ninguna otra preparación/transformación. Evita el mezclado de múltiples etapas para el usuario. Elimina la necesidad de procurar equipos auxiliares, por ejemplo, jeringas, y minimiza la posibilidad de errores de preparación de medicamentos. El implante no requiere ninguna etapa de reconstitución. El implante no se diluye con ningún diluyente antes de la administración.

Todas las realizaciones como se describe anteriormente para el implante veterinario inyectable sólido también se aplican al uso de dicho implante, al método de tratamiento y a kits que comprenden dicho implante, como se describe a continuación.

Otro objetivo de la presente invención es un implante veterinario inyectable sólido según la invención, para usarse en la prevención y/o el tratamiento de infestaciones de parásitos en un mamífero no humano.

"Prevenir y/o tratar" como se utiliza en la presente memoria incluye el control, la reducción, la ralentización de la progresión, la erradicación, la cura y/o la prevención de infestaciones de parásitos.

En una realización particular, el implante tiene una eficacia de 4 a 20 meses. "Eficacia" como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia activa (5-60 % en peso de una lactona macrocíclica para el peso total del implante) para tratar y/o prevenir enfermedades. Ejemplos de cantidades inyectadas eficaces de un implante de 15 mg en perros son:

- perros <15 kg (33 libras): 1 subunidad,
- perros 15-30 kg (33-66 lb): 2 subunidades,
- perros 30-45 kg (66-99 lb): 3 subunidades,
- perros 45-60 kg (99-132 lb): 4 subunidades,
- perros 60-75 kg (132-165 lb): 5 subunidades,
- perros >75 kg (>165 libras): 6 subunidades.

El implante según la presente invención permite administrar una concentración en plasma de lactona macrocíclica en el animal de 0,025 a 90 ng/ml, de 0,025 a 85 ng/ml, de 0,025 a 80 ng/ml, de 0,025 a 75 ng/ml, de 0,025 a 70 ng/ml, de 0,025 a 65 ng/ml, de 0,025 a 60 ng/ml, de 0,025 a 55 ng/ml, de 0,025 a 50 ng/ml, de 0,025 a 40 ng/ml, de 0,025 a 30 ng/ml, de 0,025 a 20 ng/ml, de 0,025 a 10 ng/ml, de 0,025 a 5 ng/ml, con aun mayor preferencia de 0,025 a 10 ng/ml.

Cuando el implante se utiliza según la presente invención, la concentración en plasma de lactona macrocíclica efectiva se mantiene durante un período de al menos 4 meses, o al menos 5 meses, o al menos 6 meses, o al menos 7 meses, o al menos 8 meses, o al menos 9 meses, o al menos 12 meses, o al menos 15 meses, o al menos 18 meses, o preferiblemente al menos 20 meses o más.

En una realización preferida, la cantidad de ivermectina, es suficiente para lograr la concentración plasmática en el animal por encima de 0,025 ng/ml, durante un período de al menos 12 meses, o de 12 meses, o durante un período de al menos 18 meses, o de 18 meses. Más especialmente, para un perro de 12-15 kg, la cantidad de ivermectina, es suficiente para lograr la concentración plasmática en un animal de 12-15 kg, de 0,025 a 10 ng/ml, o de 0,025 a 8 ng/ml, durante un período de al menos 12 meses, o de 12 meses, o durante un período de al menos 18 meses, o de 18 meses.

En una realización preferida, el implante se administra preferiblemente cada 4 meses, preferiblemente cada 5 meses, preferiblemente cada 6 meses, preferiblemente cada 7 meses, preferiblemente cada 8 meses, preferiblemente cada 9 meses, preferiblemente cada 12 meses, preferiblemente cada 15 meses, más preferiblemente cada 18 meses y con aun mayor preferencia cada 20 meses.

"Administrado" en la presente memoria significa que el implante sólido se inyecta fácilmente a través de vías parenterales, como por vía subcutánea o intramuscular, gracias a una aguja y/o una jeringa.

En una realización particular, el implante se utiliza para prevenir y/o tratar la dirofilariasis, más en particular la enfermedad del gusano del corazón. El parásito es el gusano del corazón (dirofilaria immitis) o dirofilaria repens u

otras lombrices como los anquilostomos. "Gusano del corazón" se refiere a lombrices que típicamente residen dentro del corazón de un huésped durante la etapa reproductiva final de su ciclo de vida, esto incluye la dirofilaria immitis. Los parásitos eliminados son, más concretamente, larvas y microfilarias de dirofilaria immitis L3-L4, larvas y adultos de anquilostoma (ancylostoma caninum y uncinaria stenocephala).

Más justamente, el implante previene la enfermedad del gusano del corazón causada por dirofilaria immitis, trata las infestaciones existentes de larvas y adultos de anquilostoma y trata las microfilarias circulantes de dirofilaria immitis y las larvas L3-L4 en perros positivos con gusano del corazón.

"Mamíferos no humanos" se refiere a cualquier mamífero capaz de desarrollar patologías relacionadas con parásitos como la dirofilariosis o la anquilostomiasis, como, por ejemplo, animales de compañía, incluidos gatos y perros, lobos, coyotes, zorros, hurones, leones marinos y bovinos. En una realización preferida de la invención, el mamífero no humano es una mascota, tal como un canino.

Otro objetivo de la presente solicitud es un kit útil para prevenir y/o tratar parásitos en un mamífero no humano que comprende una jeringa y 1 a 6 subunidades de 10 mg a 30 mg de implante sólido como se describió anteriormente. El implante está contenido en un kit de jeringa/aguja. Según diferentes dosis, el kit contiene de 1 a 6 subunidades del implante. Contiene 1 subunidades, 2 subunidades, 3 subunidades, 4 subunidades, 5 subunidades o 6 subunidades.

Otro objetivo, no según la invención, es un método de tratamiento y/o prevención de infestaciones de parásitos en un mamífero no humano, que comprende administrar a dicho mamífero no humano un implante veterinario inyectable sólido que comprende lactona macrocíclica, o una sal de la misma, y un polímero biorreabsorbible con las realizaciones como se ha descrito anteriormente.

Otro objetivo, no según la invención, es el proceso de fabricación del implante, que comprende las siguientes etapas:

a) mezclar en seco una lactona macrocíclica y un diluyente,

b) mezclar el polímero biorreabsorbible con uno o más antioxidantes,

c) disolver la mezcla obtenida en b) con un disolvente,

d) pulverizar la composición c) sobre la mezcla a), con agitación para formar granos,

e) secar los granos en un horno a 45 °C para evaporar el disolvente,

f) calibrar los granos en una rejilla de 500 µm,

g) mezclar los granos f) con un lubricante y un agente de flujo,

h) comprimir los granos g) en forma de un implante,

i) de forma opcional, secar el implante durante 3 horas, a aproximadamente 60 °C para evaporar el disolvente,

j) esterilizar el implante.

Los términos diluyente, antioxidante, agente de flujo y lubricante se refieren a las definiciones anteriores de excipientes.

Los disolventes utilizados pueden ser DMSO, acetato de etilo, cloroformo, THF y similares, o mezclas de los mismos, siendo el preferido acetona.

Se pueden utilizar tres métodos para esterilizar el implante según la presente invención: rayos de haz de electrones, gamma y rayos X, rayos gamma en condiciones de frío y un método gaseoso con óxido de etileno, siendo los preferidos el método de rayos gamma en condiciones de frío y método gaseoso de óxido de etileno, y más preferiblemente el método gaseoso de óxido de etileno.

Como la ivermectina es sensible al calor, el implante no se puede preparar con un proceso de extrusión, pero se prepara por granulación en húmedo en un granulador de alto cizallamiento y compresión, con procesos de equipos convencionales de formación de comprimidos (columna o prensa giratoria). La acetona se elimina después de la granulación durante el proceso de fabricación, por lo que no aparece en la composición final del implante.

A continuación, en la presente memoria se describen ejemplos de preparación de un implante inyectable según la presente invención (véanse los ejemplos 1 y 2). Estos ejemplos son ilustrativos y de ninguna manera limitantes.

Ejemplos

Estudio farmacocinético del implante

Estos implantes se administran por vía subcutánea a 4 perros beagle de 12,4 kg, 14,1 kg, 14,9 kg y 13,2 kg. Los perfiles plasmáticos de ivermectina (ng/ml) se miden durante 280 días (véanse los resultados en la Tabla 1).

Tabla 1

Peso del perro / Día	12,4 kg	14,1 kg	14,9 kg	13,2 kg
0	0	0	0	0
30	1,016	0,443	0,311	0,218
80	0,210	0,309	0,404	0,183
100	0,196	0,312	0,247	0,220
140	0,259	0,470	0,144	0,182
160	0,425	0,449	0,139	0,284
180	0,391	0,377	0,162	0,264
200	0,476	0,332	0,145	0,271
220	0,758	0,322	0,138	0,247
240	0,885	0,427	0,121	0,288
260	0,898	0,234	0,105	0,331
280	0,578	0,097	0,094	0,28

Se puede concluir que la concentración plasmática permanece en un nivel eficaz, es decir, hasta 0,1 ng/ml, durante más de 280 días.

Ejemplo 2: Formulación del implante

Se utiliza el mismo proceso que para el ejemplo 1. Se realiza una etapa adicional de secado del implante durante 3 horas, a 60 °C, para garantizar una cantidad de acetona inferior al 0,5 %.

Tabla 2

	Mg/implante
Ivermectina	2
Polilactida	10
BHT	0,02
Vitamina E	0,03
Sílice coloidal	0,038
Estearato de magnesio	0,113
Maltodextrina	2,799
peso total	15

Ejemplo 3: Formulación del implante

Se utiliza el mismo proceso que para el ejemplo 1.

Tabla 3

	Mg/implante
Ivermectina	2
Polilactida	6
BHT	0,02
Vitamina E	0,03
Sílice coloidal	0,038
Estearato de magnesio	0,113
Maltodextrina	6,8
peso total	15

Ejemplo 4: Formulación del implante

Proceso de formulación del implante

Se mezclan en seco 43,4 de ivermectina y 36,6 g de lactosa monohidrato. Una solución que comprende 20 g de polilactida en 46,7 g de acetona se pulveriza en la mezcla seca con agitación para formar granos. A continuación, estos granos se calibran sobre una rejilla de 1000 µm y una rejilla de 500 µm. Después, se secan y se mezclan 79,2 g de granos con 0,8 g de estearato de magnesio y luego se comprimen en forma de un implante de 15 mg.

Estudio farmacocinético del implante

Estos implantes se administran por vía subcutánea a 3 perros beagle de 14,24 kg, 13,8 kg y 13,1 kg. Los perfiles plasmáticos de ivermectina (ng/ml) se miden durante 555 días (véanse los resultados en la Tabla 4).

Tabla 4

Peso del perro	14,2 kg	13,8 kg	13,1 kg
Día			
0	0	0	0
30	1,633	0,677	1,088
80	0,761	0,467	0,445
100	1,23	0,528	0,792
140	0,734	0,458	1,019
160	0,835	0,652	1,171
180	0,922	0,601	1,451
200	0,825	0,751	1,047
220	0,653	0,726	1,125
240	0,565	0,673	0,708
270	0,516	0,83	0,766
300	0,538	0,715	0,583
330	0,771	1,309	0,747
360	0,614	0,838	1,107
390	0,69	0,564	2,362
420	0,302	0,915	0,649
450	0,149	0,626	0,369
480	0,119	0,617	0,265
510	0,092	0,27	0,233

Peso del perro	14,2 kg	13,8 kg	13,1 kg
Día			
525	0,094	0,185	0,195
540	0,096	0,12	0,17
555	0,102	0,1	0,101

Se puede concluir que la concentración plasmática permanece en un nivel eficaz, es decir, hasta 0,1 ng/ml, durante más de 555 días.

REIVINDICACIONES

1. Un implante veterinario inyectable sólido que comprende una lactona macrocíclica que es ivermectina o una sal de la misma, y un polímero biorreabsorbible farmacéuticamente aceptable que es ácido poliláctico, en donde el implante está libre de disolventes.

2. El implante según la reivindicación 1, en donde la cantidad de ivermectina o una sal de la misma está comprendida entre el 5 y el 60 % en peso del peso total del implante.

3. El implante según la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de ácido poliláctico está comprendida entre el 15 y el 70 % en peso del peso total del implante.

4. El implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ácido poliláctico tiene una masa molecular de 18-28 kDa.

5. El implante según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada implante tiene un peso entre 10 y 30 mg.

6. El implante según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el implante comprende además uno o más antioxidantes, uno o más agentes de flujo, uno o más lubricantes, uno o más diluyentes y/o uno o más conservantes.

7. Un implante veterinario inyectable sólido como se define en las reivindicaciones 1 a 6, para usarse en la prevención y/o el tratamiento de infestaciones de parásitos en un mamífero no humano, preferiblemente causada por las larvas de dirofilaria immitis.

8. El implante para usarse según la reivindicación 7, en donde el implante se administra cada 8 meses.

9. El implante para usarse según la reivindicación 7 u 8, en la prevención y/o tratamiento de dirofilariasis.

10. El implante para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el mamífero no humano es una mascota, tal como un canino.

11. Un kit útil para prevenir y/o tratar parásitos en un mamífero no humano que comprende una jeringa y 1 a 6 subunidades de 10 mg a 30 mg de implante sólido como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.