

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 032**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) **A61K 47/00** (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
A01N 51/00 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2015** **PCT/EP2015/064832**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016** **WO16001216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015** **E 15731623 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024** **EP 3160506**

54 Título: **Nuevo método de aplicación tópica de agentes veterinarios**

30 Prioridad:

30.06.2014 EP 14306049

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

05.12.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GUIMBERTEAU, FLORENCE;
KAREMBE, HAMADI;
KALTSATOS, VASSILIOS y
BARTHELEMY, GAUTIER

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 992 032 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

Nuevo método de aplicación tópica de agentes veterinarios

- 5 La presente invención se refiere a métodos, aparatos y composiciones para la aplicación tópica de agentes veterinarios. Se refiere más específicamente a métodos, aparatos y composiciones que permiten la aplicación tópica y secuencial de compuestos veterinarios para asegurar un mejor cumplimiento de los tratamientos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los tratamientos veterinarios se presentan bajo distintas formas y principalmente en forma inyectable, de champús, de sprays, o de depósito cutáneo.

- 15 Los tratamientos por aplicación de champús exigen una aplicación en toda la superficie de la piel del animal y una etapa de enjuague con agua, con frecuencia desagradable para el animal. Además, los tratamientos que utilizan champús no pueden aplicarse a todos los agentes terapéuticos y proporcionan únicamente un tratamiento de corta duración y transitorio.

- 20 La aplicación de tratamiento en spray puede llegar a ser bastante complicada, ya que muchos animales no soportan ni el ruido ni el olor del spray. Además, es necesario contar el número de pulsaciones para adecuar la posología al peso del animal tratado y tratar de aplicar el producto de modo uniforme por todo el cuerpo. Es también necesario aplicar el tratamiento más de 48 horas después de un baño. Por último, una vez tratado el animal con el spray, el pelaje de este último adquiere con frecuencia un aspecto mojado y pegajoso.

- 25 Una vía alternativa de aplicación basada en un depósito cutáneo (en inglés “spot on” o “pour on”) es ventajosa por su eficacia, su rapidez de acción, y por el aspecto agradable del pelo de los animales tras la aplicación y el secado. Este tipo de aplicación “spot-on” consiste en aplicar sobre una piel seca, separando el pelaje para que la piel sea bien visible, una composición en forma de gotas sobre un área de superficie inferior a 10 cm², en concreto comprendida entre 5 y 10 cm². Tras la deposición/liberación, la composición o el compuesto se difunde y seguidamente se seca. Sin embargo, la aplicación de tipo “spot-on” o “pour-on” presenta ciertos inconvenientes. En particular, existe una cierta imprecisión en las dosis administradas ya que el producto puede perderse fácilmente al resbalar sobre la piel. Es por tanto necesario depositar el producto una o varias veces sobre el lomo del animal para estar seguro de administrar una dosis eficaz. La importante cantidad de producto depositada en uno o varios puntos del animal puede inducir por otra parte reacciones de tipo inflamatorio (eritema o prurito, por ejemplo). Además, el hecho de depositar una gran cantidad de producto en uno o varios puntos se traduce con frecuencia en la presencia de producto no administrado sobre el pelo del animal, lo que puede implicar también riesgos para la salud y la seguridad del usuario.

- 40 Por lo tanto, en el ámbito de la salud animal, sigue existiendo la necesidad de nuevas estrategias de administración de compuestos veterinarios que permitan mejorar los tratamientos al tiempo que se mantiene una seguridad máxima para el usuario.

- 45 Los inventores han edesarrollado un nuevo enfoque para el tratamiento de animales, que consiste en aplicar de forma tópica y secuencial una composición veterinaria. Los inventores han demostrado que esta aplicación tópica secuencial presenta ventajas, concretamente para los tratamientos contra los parásitos, con relación a la aplicación “spot-on” o “pour-on”, como son la prevención de efectos secundarios y la eficacia.

Resumen de la invención

- 50 Los inventores han desarrollado un nuevo método para el tratamiento de animales que consiste en administrar una composición o un compuesto veterinario de forma tópica y secuencial según un modo de aplicación determinado. Los inventores han demostrado que este método permitía un mejor control de las dosis y una mayor eficacia de acción, sin efectos secundarios para los animales. En particular, los inventores han demostrado, de forma sorprendente, que la administración secuencial según las presentes reivindicaciones, con una dosis inicial (denominada de carga) de compuestos veterinarios podría permitir obtener, a la misma dosis total, un efecto superior al obtenido concretamente mediante la aplicación de tipo “spot-on” o “pour-on”.

Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto para su uso para el tratamiento terapéutico según la reivindicación 1.

- 60 Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de una composición prevista para el tratamiento terapéutico o cosmético de un mamífero no humano por aplicación tópica secuencial de una dosis total determinada de dicho compuesto, caracterizado por que la aplicación se hace según una posología que comprende (i) una dosis inicial D₀, aplicada al inicio del tratamiento, que representa como máximo un 65 % de la dosis total determinada, y (ii) una pluralidad de dosis de mantenimiento D_i, aplicadas de forma secuencial durante el tratamiento. La suma de las dosis D_i y de la dosis D₀ es igual a la dosis total determinada.

El compuesto (o una composición que comprende el compuesto) puede aplicarse sobre la piel o el pelo del mamífero no humano de forma manual (pipeta, spray) o automática.

Otro objeto de la invención se refiere a un dispositivo para la provisión de un compuesto según la reivindicación 1 a un perro, caracterizado por que comprende una dosis total determinada de dicho compuesto y un sistema de liberación secuencial controlada que asegure la provisión de una dosis inicial D0 del compuesto al comienzo del tratamiento, representando dicha dosis D0 del 0,5 al 65 % de la dosis total determinada, y de una pluralidad de dosis de mantenimiento Di del compuesto, siendo la suma de las dosis Di y de la dosis D0 igual a la dosis total determinada. El dispositivo puede ser por ejemplo una pipeta o un collar, en concreto un collar que incluya una boquilla de dispersión, etc.

La invención es aplicable a cualquier compuesto (o mezcla de compuestos) veterinario, y en concreto compuestos antiparasitarios, cosméticos o dermatológicos. Puede utilizarse en cualquier mamífero no humano, como en animales de compañía (caninos, felinos, etc.), animales de cría (bovinos, ovinos, porcinos, etc.), caballos, etc.

Leyenda de las figuras

Figura 1: Eficacia comparada de un antiparasitario aplicado por vía tópica por la técnica "spot-on" y por el método según la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y aparatos/dispositivos para el tratamiento de perros. Se refiere más especialmente a métodos de administración o de tratamiento basados en la aplicación tópica y secuencial, según un modo de aplicación determinado, de un compuesto de uso veterinario, así como composiciones y aparatos adecuados para su uso. Los inventores han demostrado que este método de administración permitiría un mejor cumplimiento del tratamiento, sin efectos secundarios para los animales.

Un objeto de la invención se refiere por tanto a un compuesto (o a una composición) para su uso para el tratamiento de perros por aplicación tópica secuencial de una dosis total determinada de dicho compuesto, caracterizado por que la aplicación se realiza según una posología que comprende (i) una dosis inicial D0, aplicada al inicio del tratamiento, que supone como máximo un 65 % de la dosis total determinada, y (ii) una pluralidad de dosis de mantenimiento Di, aplicadas de forma secuencial durante el tratamiento, siendo la suma de las dosis Di y de la dosis D0 igual a la dosis total determinada.

Protocolo

Como se indica, la invención se basa concretamente en la demostración sorprendente de que la distribución de la cantidad total eficaz de un compuesto de uso veterinario en varias dosis (o fracciones) secuenciales, de las cuales una es una dosis inicial (de carga D0) y dosis de mantenimiento (Di o di), permite obtener un mejor efecto que la aplicación tópica de la dosis total determinada (D).

Por lo tanto, para una dosis total determinada, el protocolo utiliza fracciones administradas secuencialmente según la fórmula siguiente;

$$D = D0 + \sum_{i=0}^n di$$

en donde:

- D: Dosis total determinada,
- D0: Dosis inicial (dosis de carga),
- di o Di: Dosis de mantenimiento, e
- i el número de aplicación secuencial de la dosis de mantenimiento.

Para un compuesto/composición dados, la dosis total determinada corresponde de forma típica a la dosis eficaz recomendada por el facultativo, conocida de forma general en la literatura y/o determinada por el experto en la técnica basándose en sus conocimientos generales o por la realización de ensayos preliminares o clínicos. Por ejemplo, para un antiparasitario contra pulgas y garrapatas como Frontline® Combo (mezcla de fipronilo y S-metopreno comercializado por Merial), la dosis total determinada será de forma típica 5 mg de fipronilo y 6 mg de S-metopreno por kg de peso corporal para un gato, y 6,7 mg de fipronilo y 6 mg de S-metopreno por kg de peso corporal para un perro. La dosis total determinada puede variar por tanto según el mamífero no humano

considerado, su peso y naturalmente según la naturaleza del compuesto de uso veterinario. Para el tratamiento según la invención, la dosis total determinada se reparte en varias fracciones que se administrarán de forma secuencial, primero una dosis inicial denominada de carga (D0) seguida de una pluralidad de dosis de mantenimiento Di.

La dosis inicial (D0) podrá ser adaptada por el experto en la técnica dependiendo de la clase o de la naturaleza del compuesto/composición aplicados, del mamífero no humano receptor y de la duración del tratamiento.

No obstante, en una realización preferida, la dosis inicial D0 supone del 0,5 % al 60 % de la dosis total determinada, preferiblemente del 1 % al 60 %. Más preferiblemente, cuando la duración del tratamiento prevista es inferior a 2 meses, la dosis inicial D0 supone de forma ventajosa un 10-60 % de la dosis total determinada, en particular un 15-60 %, un 20-60 %, un 20 a 50 % o un 30 a 50 %. Cuando la duración del tratamiento prevista es superior a 2 meses, la dosis inicial D0 supone preferiblemente del 0,5 al 10 %, del 0,5 al 8 %, más preferiblemente del 1 al 5 %, de la dosis total determinada.

Como muestran los resultados mostrados en la Figura 1, para una composición antiparasitaria como el Vectra3D (Ceva Santé Animale), unas dosis de carga del 30 % o 50 % proporcionan un efecto superior al tratamiento tópico de tipo "spot-on" de referencia mientras que, sin dosis de carga, los resultados son inferiores. Además, con una dosis de carga que suponga un 20 % de la dosis total, los resultados de eficacia observados muestran un aumento continuo de la eficacia antipulgas con el tiempo, lo que se traduce en una eficacia de tratamiento mayor con respecto a una aplicación tópica de tipo "spot-on".

El compuesto es un agente terapéutico según la reivindicación 1, con una duración de tratamiento prevista inferior a 2 meses, suponiendo la dosis inicial D0 de forma ventajosa un 10-60 % de la dosis total determinada, preferiblemente un 15-60 %, más preferiblemente del 20 al 60 %, del 20 al 50 % o aún más preferiblemente un 30-50 %.

Tras la aplicación o liberación de la dosis inicial, el tratamiento de la invención comprende la aplicación o la liberación de varias dosis de mantenimiento (Di). En el marco de la invención, las dosis de mantenimiento pueden ser idénticas o variables durante el tratamiento. No obstante, preferiblemente, todas las dosis de mantenimiento Di son idénticas.

Preferiblemente, cada dosis de mantenimiento Di supone como máximo un 35 % de la dosis inicial D0, más preferiblemente como máximo un 20 %, aún más preferiblemente como máximo un 10 %. Por otra parte, la frecuencia de aplicación de las dosis de mantenimiento Di puede ser constante a lo largo del tratamiento, o variable.

En una realización preferida, las dosis de mantenimiento Di son idénticas y su frecuencia de aplicación es constante durante el tratamiento. De forma ventajosa, la frecuencia de aplicación de las dosis de mantenimiento Di está comprendida entre 1 h y 1 mes, preferiblemente entre 2 h y 15 días, más preferiblemente entre 4 h y 7 días, aún más preferiblemente entre 12 h y 4 días.

La duración del tratamiento, o la frecuencia de aplicación y/o la cantidad de dosis de mantenimiento Di pueden ser ajustadas por el experto en la técnica dependiendo del compuesto, del mamífero no humano y del tipo de tratamiento.

Administración tópica

La invención comprende la administración tópica secuencial de uno o varios compuestos, según un modo de aplicación determinado. La administración es tópica y preferiblemente localizada en la superficie de la piel.

En un modo preferido de la invención, el compuesto o la composición se administran en una zona de la piel del animal, por ejemplo en el cuello o cualquier área práctica (por ejemplo el lomo, entre los omóplatos, etc.) mediante un dispositivo adecuado para el área prevista, como por ejemplo un collar, un espray o una boquilla de dispersión. La administración puede hacerse mediante cualquier dispositivo que comprenda un depósito que contenga el compuesto.

En un modo preferido, el compuesto o la composición se administra mediante un dispositivo de liberación controlada, por ejemplo un collar. Se mencionan otros dispositivos de liberación controlada, por ejemplo en las patentes US 7.140.325 o US 6.010.492.

La administración del compuesto o de la composición prosigue de forma general hasta administrar toda la dosis total determinada. Naturalmente, el tratamiento puede suspenderse si se alcanza el objetivo o si el facultativo así lo decide.

Compuesto

El compuesto es un agente terapéutico que comprende un neonicotinoide, preferiblemente el dinotefurano, un piretrinoide, preferiblemente la permetrina o la flumetrina y un inhibidor de crecimiento de los insectos, preferiblemente el piriproxifeno.

- 5 Las distintas clases de parásitos y clases de agentes antiparasitarios, y de agentes activos comercializados, pueden verse en el sitio de internet parasitipedia en la siguiente dirección: <http://parasitipedia.net/>; y en el sitio European Scientific Counsel Companion Animal Parasite (ESCCA) con la dirección: <http://www.esccap.org/>

10 Por “agente cosmético o dermatológico” se entiende una sustancia o mezcla para, de forma exclusiva o principal, limpiar, perfumar, modificar el aspecto, proteger, tratar, prevenir o mantener en buen estado las partes superficiales (epidermis, sistema piloso...) o corregir olores corporales de mamíferos no humanos. Los agentes cosméticos o dermatológicos según la invención pueden ser de origen natural o sintético o una combinación de ambos.

15 Como ejemplo pueden citarse agentes hidratantes, emolientes, perfumes, extractos de plantas, extractos de algas, vitaminas, aceites esenciales o antibióticos.

Composición

20 Por “composición” se entiende cualquier formulación utilizada para aplicar un compuesto, puro o como mezcla, que comprenda además un vehículo o excipiente aceptable desde un punto de vista veterinario.

Por excipiente aceptable desde un punto de vista veterinario se entiende un excipiente tolerado por el mamífero no humano cuando se aplica de forma tópica, y que es capaz de disolver de forma suficiente y/o de formular el compuesto.

25 La composición es preferiblemente una forma líquida que comprende preferiblemente uno o varios disolventes orgánicos como en concreto un alcohol alquílico en C1-C4, como etanol, isopropanol, o metanol; acetiltributilcitrate; uno o varios ésteres de ácidos grasos como éster de dimetilo y adipato de diisobutilo; acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidonas como N-metil-pirrolidona y N-octil-2-pirrolidona, propilencarbonato, éter monoetilico de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, etilenglicol, ftalato de dietilo, etoxidiglicol, o combinaciones de los mismos.

35 En una realización, el disolvente orgánico comprende N-metilpirrolidona y N-octil-2-pirrolidona. En una realización preferida, el disolvente orgánico comprende isopropanol, miristato de isopropilo y triglicéridos de cadena media, solos o en combinación. En una realización aún más preferida, el disolvente orgánico comprende dimetilsulfóxido.

40 La composición de la presente invención puede comprender también uno o varios agentes o adyuvantes adicionales como uno o varios codisolventes, colorantes, dispersantes, antioxidantes, estabilizantes frente a la luz y/o agentes de adhesividad.

Mamíferos no humanos

45 La invención es adecuada para el tratamiento de perros. Otros aspectos y ventajas de la invención se irán poniendo de manifiesto con la lectura de los ejemplos que siguen, que deben tomarse como ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLOS

50 Ejemplo 1: Estudio de eficacia de un tratamiento de un mes con un antiparasitario en garrapatas

Cuarenta (40) perros de 10 a 25 kg se incluyeron en el estudio y se separaron en cinco grupos:

- Grupo 1: grupo control constituido por 8 perros no tratados
- 55 • Grupo 2: el grupo “spot on” o grupo “vía de administración de referencia: spot-on” constaba de 8 perros. A cada perro se administró por “spot on” 3,6 ml (= D: Dosis total determinada) de Vectra 3D (Ceva Santé Animale) en tres puntos (entre los omóplatos, en mitad del lomo y en la base de la cola) el Día 0.
- 60 • Grupo 3: este grupo constaba de 8 perros. Se administró a cada perro un volumen total de 3,6 ml (100 % de D) de Vectra3D de forma continuada del Día 0 al Día 28 a razón de aproximadamente 0,124 ml por día.
- Grupo 4: este grupo constaba de 8 perros. A cada perro se administró el Día 0 una dosis inicial de 0,72 ml (20 % de D) de Vectra 3D y después 2,88 ml de forma continuada en dosis diarias idénticas del Día 1 al Día 28 (0,10 ml por día).
- 65

- Grupo 5: este grupo constaba de 8 perros. A cada perro se administró el Día 0 una dosis inicial de 1,08 ml (30 % de D) de Vectra 3D y después 2,52 ml de forma continuada en dosis diarias idénticas del Día 1 al Día 28 (0,09 ml por día).

5 Los 40 perros de este estudio se infestaron con 50 ($\pm$ 4) garrapatas *Dermacentor reticulatus* adultas (*D. reticulatus*) en el Día 7 y después el Día 2, Día 7, Día 14, Día 21 y Día 28. Las garrapatas se contaron y retiraron 2 días ($\pm$ 2 h) después de la infestación, es decir en el Día 5, Día 0, Día 9, Día 16, Día 23 y Día 30. Para cada perro, se determinó el número de garrapatas muertas en cada punto (Día 5, Día 0, Día 9, Día 16, Día 23 y Día 30). Este es igual al número de garrapatas implantadas (50) menos el número de garrapatas vivas (llenas de sangre) contadas y retiradas en los puntos de observación. Se calculó el número medio de garrapatas muertas obteniendo la media aritmética para cada grupo.

La eficacia relativa se calculó como la relación entre el número de garrapatas muertas en los grupos tratados 2, 3, 4 y 5 con respecto al número de garrapatas contadas en el grupo control. Los resultados de eficacia para los grupos 2, 3, 4, y 5 se presentan en la Figura 1.

Durante este estudio, ninguno de los perros presentes en los grupos tratados (grupos 2, 3, 4, y 5) presentó signos de inflamación en los puntos de aplicación. Además tampoco se observó durante este ensayo ningún signo clínico asociado a los tratamientos.

Resultados

Con una dosis inicial D0 del 30 % seguida de dosis de mantenimiento diarias idénticas, se obtiene una diferencia significativa con respecto a una aplicación de tipo "spot on". Puede concluirse que el efecto antiparasitario producido por el modo de administración según la presente invención es más sostenido que el obtenido por una aplicación de tipo "spot-on". Estos resultados ilustran la eficacia y el carácter inesperado del método de la invención que, a una dosis total igual, demuestra un efecto antiparasitario superior.

Ejemplo 2: Estudio de eficacia para una duración de tratamiento superior a 2 meses con una preparación dermocosmética

Se preparó una mezcla de aceites esenciales (0,5 % de romero y 0,5 % de lavanda) dispersa en miristato de isopropilo. Se aplicó una dosis total determinada de 31 ml de esta mezcla a un grupo de 8 perros según el protocolo siguiente:

aplicación de una dosis inicial de 1 ml de mezcla de aceites esenciales en la base del cuello, seguido de una dosis de mantenimiento de 0,25 ml (0,8 %) en la base del cuello cada tres días durante 360 días;

El grupo control estaba compuesto por 8 perros que no habían recibido ningún tratamiento.

El aspecto del pelo (brillo y tacto sedoso) de los animales tratados mejora sustancialmente una vez finalizado el tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es un agente terapéutico que comprende dinotefurano, permetrina y piriproxifeno, para su uso para el tratamiento de perros por administración sobre la piel de una dosis total determinada de dicho compuesto, **caracterizado por que** la aplicación se lleva a cabo según una posología que comprende (i) una dosis inicial D0, aplicada al inicio del tratamiento, que supone del 30 al 50 % de la dosis total determinada, y (ii) una pluralidad de dosis de mantenimiento Di, aplicadas de forma secuencial durante el tratamiento, siendo la suma de las dosis Di y de la dosis D0 igual a la dosis total determinada, suponiendo cada dosis de mantenimiento Di como máximo un 10 % de la dosis inicial D0, con una duración de tratamiento prevista inferior a 2 meses.
2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** todas las dosis de mantenimiento Di son idénticas.
3. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la frecuencia de aplicación de las dosis de mantenimiento Di es constante a lo largo del tratamiento.
4. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el compuesto se formula en una composición con al menos un vehículo o excipiente aceptable.
5. Compuesto para su uso una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el compuesto se aplica mediante un dispositivo de liberación controlada, preferiblemente un collar.
6. Dispositivo para la administración de un compuesto, siendo este un agente terapéutico que comprende dinotefurano, permetrina y piriproxifeno, a un perro, **caracterizado por que** comprende una dosis total determinada de dicho compuesto y un sistema de liberación secuencial controlada que asegura la administración de una dosis inicial D0 del compuesto al inicio del tratamiento, suponiendo dicha dosis D0 del 30 al 50 % de la dosis total determinada, y de una pluralidad de dosis de mantenimiento Di del compuesto, siendo la suma de las dosis Di y de la dosis D0 igual a la dosis total determinada, y cada dosis de mantenimiento Di supone como máximo un 10 % de la dosis inicial D0, con una duración de tratamiento inferior a 2 meses.

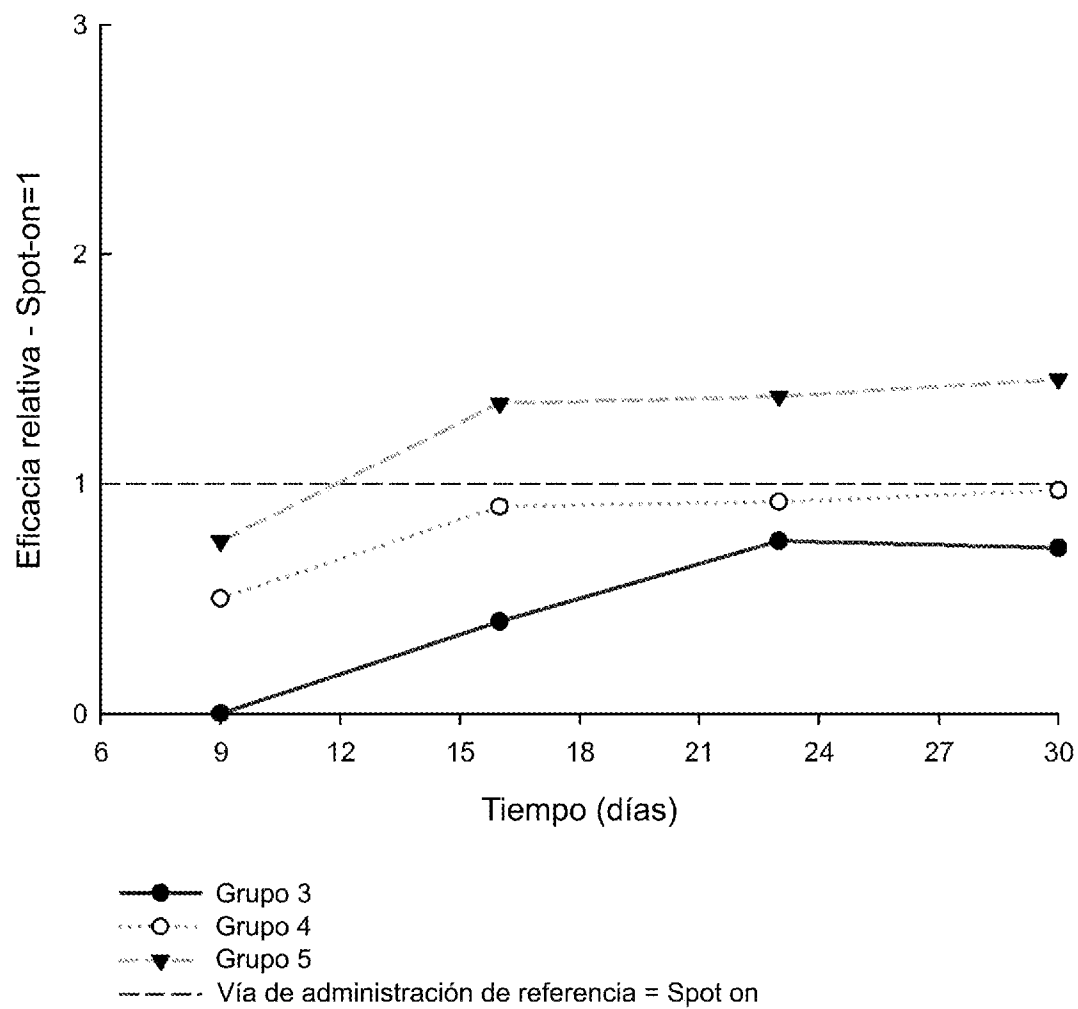


Figura 1