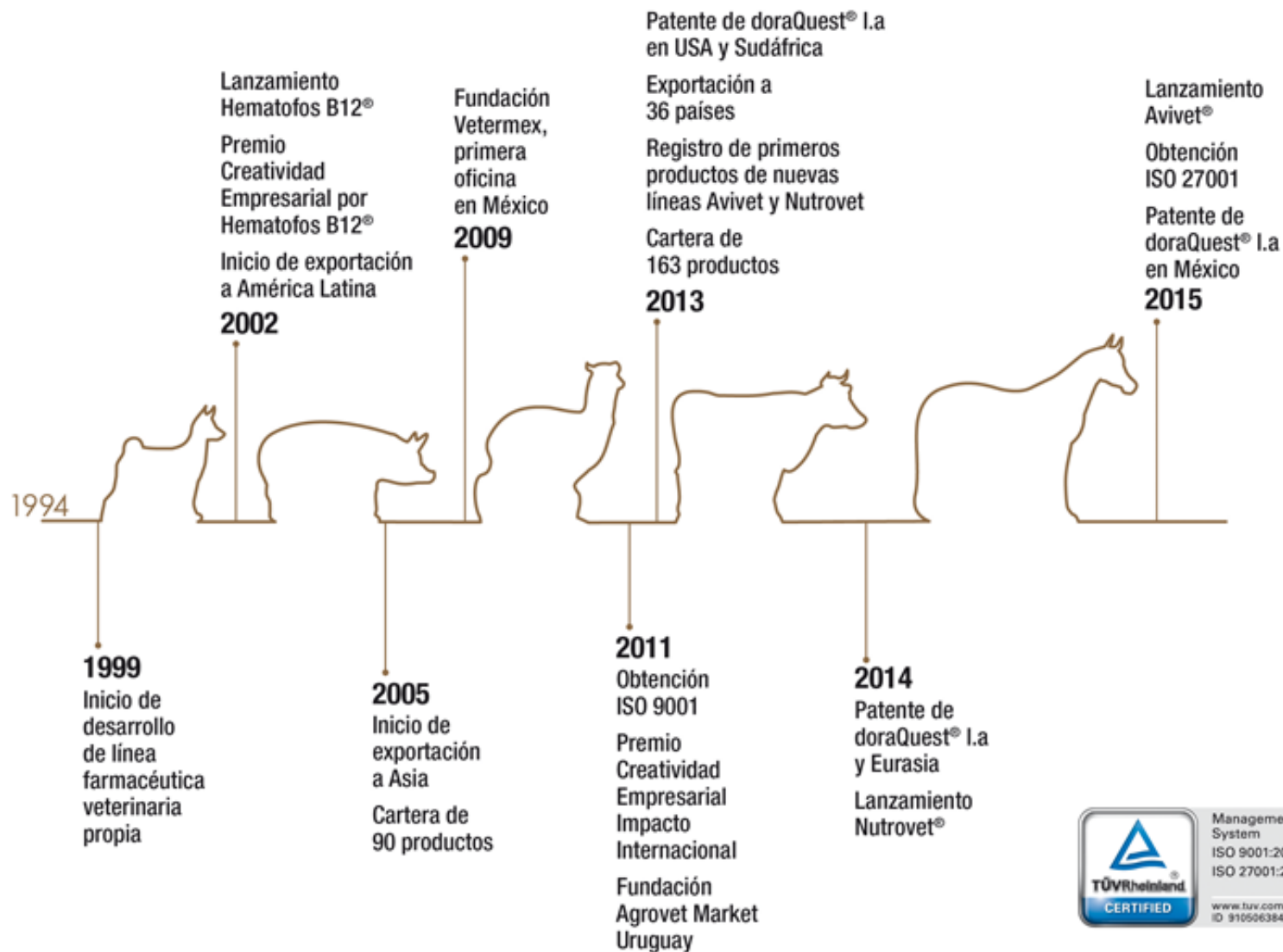




**EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)
Y SU CONTRIBUCIÓN A LA
EXPANSIÓN DE LA ACTIVIDAD DE
INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN DE
AGROVET MARKET S.A**



agrovvetmarket
animalhealth



www.agrovvetmarket.com



Situación 2007

Tratamiento de equinos con
doramectina inyectable

Daño de tejido muscular

Oportunidad para introducir
un producto diferenciado de
administración oral





Gel oral a base de
doramectina.

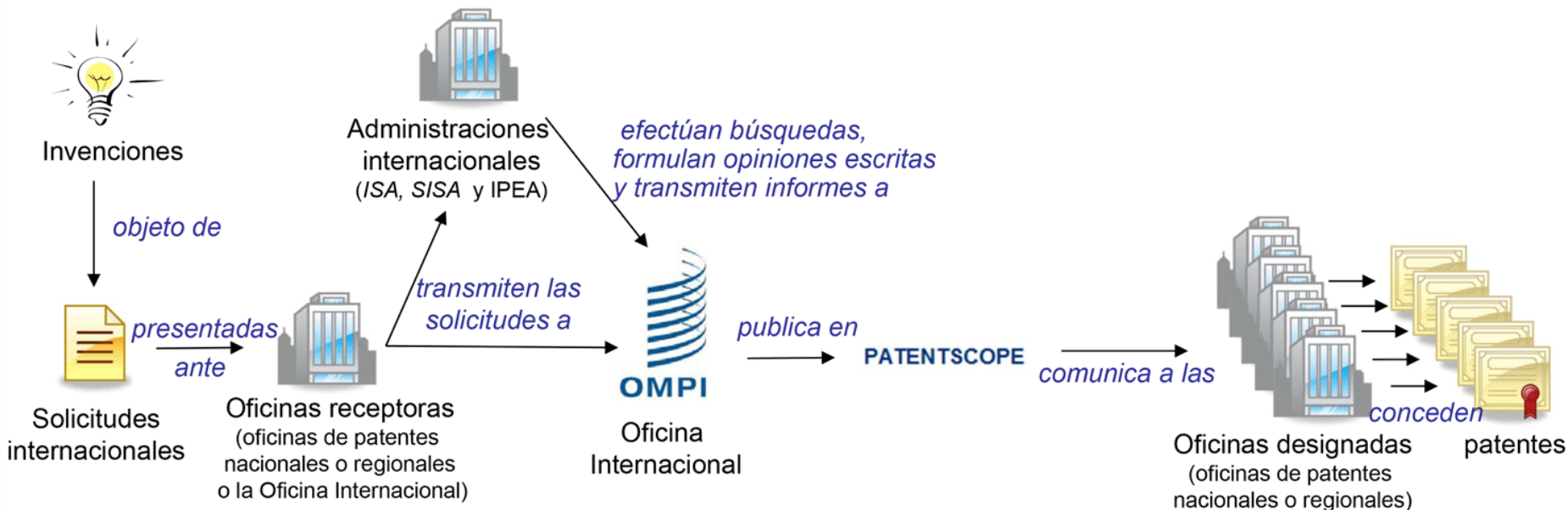
Formulación química
innovadora.

Tratamiento de
parasitosis en equinos.

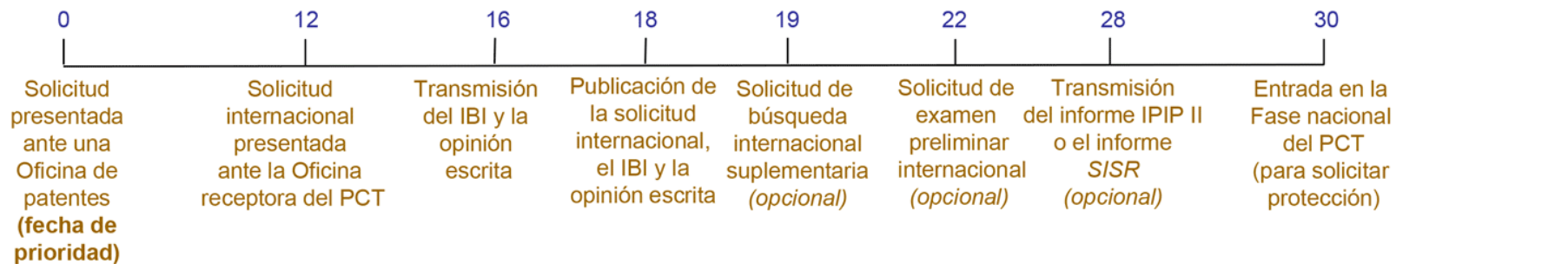
Características
bioadhesivas.

Asegura la dosificación
completa del principio
activo durante el
tratamiento.





Meses a contar desde la fecha de prioridad:





- Andorra

- Argentina**

- Bahamas

- Bangladesh

- Bhutan

- Bolivia**

- Burundi

- Cambodia

- Democratic Republic of the Congo

- Djibouti (en PCT a partir del 23 Setiembre 2016)

- Guyana**

- Haiti

- Holy See

- Iraq

- Jamaica

- Jordan

- Kuwait (en PCT a partir del 9 Setiembre 2016)

- Lebanon

- Mauritius

- Nepal

- Pakistan

- Paraguay**

- Samoa

- Suriname

- Tonga

- Uruguay**

- Venezuela**

- Yemen



agrovvetmarket
animalhealth



Perú



19/09/2008 : Solicitud Nacional.

06/06/2009 : Perú –Vigencia PCT

**28/08/2009 : Solicitud PCT.
Reivindicación de Prioridad**

25/03/2010 : Publicación Internacional.

**26/04/2010 : Informe de Búsqueda
Internacional. Oficina Española de
Patentes**

- **Solicitud es nueva e implica actividad inventiva.**
- **Aplicación industrial.**
- **Modificaciones en reivindicaciones (descripción).**

2011 FASE NACIONAL

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional

**TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT**

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN		ver Formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 de esta hoja.
Solicitud internacional N°	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>)	Fecha de prioridad (la más antigua) (<i>día/mes/año</i>)	
PCT/ IB 2009/006867	28 Agosto 2009 (28.08.2009)	19 Septiembre 2008 (19.09.2008)	
Solicitante			
AGROVET MARKET S.A., VEGA CARRASCO, Edgar Régulo y OTROS.			

El presente informe de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 6 hojas.

☒ Se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en el informe.

1. Base del informe

a. En lo que se refiere al **idioma**, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base de:

- ☒ la solicitud en el idioma en el que se presentó
☐ una traducción de la solicitud al _____, que es el idioma de la traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha realizado teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91(Regla 43.6bis. a)).

c. ☐ En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, véase Recuadro I.

2. ☒ Se estima que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Con respecto al **título**,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Administración con la siguiente redacción:



FASE NACIONAL



**Selección de países en función a
oportunidades comerciales**



Sudáfrica

- **Concedida el 02/05/2012**
- **20 años de protección intelectual desde la presentación de la solicitud internacional PCT 28/08/2009 - 28/08/2029**
- **Solicitud sin observaciones.**





Estados Unidos

- Concedida el 04/06/2013.
- 20 años de protección intelectual 28/08/2009 - 28/08/2029.
- Reivindicaciones modificadas según recomendaciones de los abogados locales (Attorney).
- Solicitud sin observaciones.



US008455452B2

(12) **United States Patent**
Vega Carrasco et al.

(10) **Patent No.:** US 8,455,452 B2
(45) **Date of Patent:** Jun. 4, 2013

(54) **COMPOSITION AND USE OF A LONG-ACTING ORAL BIOADHESIVE ENDOPARASITICIDE GEL BASED ON DORAMECTIN**

(75) **Inventors:** Edgar Régulo Vega Carrasco, Lima (PE); José Fernando Tang Ploog, Lima (PE); Jorge Fabián Ruiz Herrera, Lima (PE); Umberto Calderon Ojeda, Lima (PE)

(73) **Assignee:** Agrovet Market, S.A., Lima (PE)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 71 days.

(21) **Appl. No.:** 13/062,419

(22) **PCT Filed:** Aug. 28, 2009

(86) **PCT No.:** PCT/IB2009/006867

§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** Mar. 4, 2011

(87) **PCT Pub. No.:** WO2010/032113

PCT Pub. Date: Mar. 25, 2010

(65) **Prior Publication Data**

US 2011/0160155 A1 Jun. 30, 2011

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 19, 2008 (PE) 001551-2008

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/70 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
USPC 514/30

(58) **Field of Classification Search**
USPC 514/30
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,756,474 A * 5/1998 Furstenau 514/30
6,893,652 B2 * 5/2005 Sabnis et al. 424/407

* cited by examiner

Primary Examiner — Elli Peselev

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — McNeely, Hare & War LLP;
Simana Rao, Esq.; William Hare, Esq.

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a bioadhesive endoparasiticide gel composition comprising doramectin, having a high degree of adhesion to equine oral mucosa and having a sweet flavor greatly facilitating the dosing thereof, methods for the preparation thereof and methods for treating a condition comprising administering said composition.

26 Claims, No Drawings



Perú

- **Concedida el 19/11/2013.**
- **20 años de protección intelectual. 28/08/2009 - 28/08/2029.**
- **Observaciones : reivindicaciones y descripción (unidades de masa en fórmula).**



PERÚ

Presidencia
del Consejo de Ministros

INDECOPI

DIRECCIÓN DE INVENCIÓNES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

EXPEDIENTE N° 000469-2010/DIN

RESOLUCIÓN N° 001604-2013/DIN-INDECOPI

Lima, 19 de noviembre de 2013

Patente de invención: Concedida

Mediante expediente N° 000469-2010/DIN, iniciado el 23 de julio de 2010, con fecha de presentación internacional PCT el 28 de agosto de 2009 y prioridad de fecha 29 de septiembre de 2008, AGROVET MARKET S.A. de Perú, solicita el ingreso en fase nacional PCT de la patente de invención para "GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO DE LARGA ACCION A BASE DE DORAMECTINA", C.I.P.8 A61K 31/7048; A61K 31/7042; A61K 9/00; A61P 33/00; A61P 33/10, cuyos inventores son JORGE UMBERTO CALDERON OJEDA; JORGE FABIAN RUIZ HERRERA; JOSE FERNANDO TANG PLOOG y EDGAR REGULO VEGA CARRASCO.

1. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

La invención solicitada reúne los requisitos establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que aprueba el Régimen Común sobre Propiedad Industrial, conforme aparece del informe que corre de fojas 140 a 143 del expediente.



E

Eurasia (EAPO)



- Concedida el 31/10/2015
- 20 años de protección intelectual: 28/08/2009 - 28/08/2029
- Observaciones : clasificación de excipientes (diluyente, solvente, descripción).

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201170470 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2011.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/7048* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2009.08.28

(54) КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО БИОАДГЕЗИВНОГО ЭНДОПАРАЗИТИЦИДНОГО ГЕЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ДОРАМЕКТИНА

(31) 001551-2008

(32) 2008.09.19

(33) PE

(86) PCT/IB2009/006867

(87) WO 2010/032113 2010.03.25

(88) 2010.06.17

(71) Заявитель:

АГРОВЕТ МАРКЕТ С.А. (PE)

(72) Изобретатель:

Вега Карраско Эдгар Регуло, Танг
Плоог Хосе Фернандо, Руис Херрера
Хорхе Фабиян, Кальдерон Охеда

(57) Настоящее изобретение относится к композиции биоадгезивного эндопаразитицидного геля на основе дорамектина, которая характеризуется высокой степенью адгезии к слизистой ротовой полости лошади и имеет сладкий вкус, что облегчает дозирование этой композиции, к способам получения такой композиции и ее использованию. Гельминтоз желудочно-кишечного тракта представляет собой паразитарное состояние, вызываемое нематодами из различных семейств, которые приводят к серьезным расстройствам желудочно-кишечного тракта у лошадей. Борьба с этим заболеванием имеет большую значимость и с успехом до-

2011/107



México

- **Concedida el 14/09/2015 ,
publicación pendiente.**
- **20 años de protección
intelectual : 28/08/2009 -
28/08/2029.**
- **Observaciones : Supuestas
similitudes con productos
patentados en México.**



Certificado de acuse de
recibo registro(s):
MX/E/2015/036249

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES
SUBDIRECCION DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES AREAS
BIOTECNOLOGICA, FARMACEUTICA Y QUIMICA
COORDINACION DEPARTAMENTAL DE EXAMEN DE FONDO AREA FARMACEUTICA
Expediente MX/a/2009/001235 de Patente.

Asunto: Procede el otorgamiento de la Patente solicitada.

México, D.F., a 14 de septiembre de 2015.

ERNESTO ERREGUERENA GONZALEZ

**Apoderado de
AGROVET MARKET S.A.***

Sierra Mojada 626
Lomas de Barrilaco
11010, Distrito Federal, México.

REF: Su solicitud No. MX/a/2009/001235 de Patente con fecha de presentación 30 de enero de 2009.

No. de Folio: **76709**

RECIBI ORIGINAL

Nombre:

Fecha:

Firma:

En relación con la solicitud arriba indicada, comunico a usted que una vez satisfecho lo dispuesto en los arts. 38, 50 y 52 de la Ley de la Propiedad Industrial (LPI), se ha efectuado el examen de fondo previsto por el artículo 53 de la citada Ley y se cumplen los requisitos establecidos por los artículos 16 y demás relativos de dicha Ley y su Reglamento por lo que es procedente el otorgamiento de la patente respectiva. En consecuencia, de acuerdo con el artículo 57 de la LPI, se le requiere para que efectúe el pago por la expedición del título y las anualidades correspondiente a este año calendario y las de los cuatro siguientes, efectuándose por quinquenios y por año calendario completo, pudiendo pagar dos o más quinquenios en forma anticipada, de conformidad con el tercero y cuarto párrafos del artículo segundo de las Disposiciones Generales de la tarifa vigente y exhiba el comprobante de pago correspondiente a fin de expedirle el Título de Patente.



SOLICITUDES DESESTIMADAS



Australia



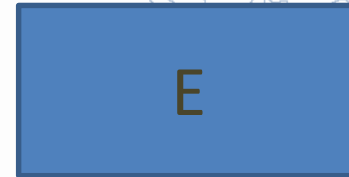
Costa Rica



Canadá



China



Europa

**Dificultades con reivindicaciones
Patentes publicadas con composiciones
“similares” según evaluador**



SOLICITUDES DE PATENTE EN CURSO



Brasil

- Publicada 20/10/2015.
- Espera del examen de fondo.
- Respuesta estimada según abogados locales (Attorney) 2020.



India

- Espera del examen de fondo.
- Respuesta estimada según abogados locales (Attorney) 2016.



Beneficios de aplicar tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT)



- Salvaguardar la inversión en Innovación, Desarrollo e Investigación I+D+I.
- Posicionamiento del producto y la marca en el mercado.
- Exclusividad en el mercado, evitar copias y falsificaciones.
- Ingresos : \$ 250 000
- Venta del producto en 14 países (México, Costa Rica, Perú)
- Licenciamiento



agrovetmarket
animalhealth

GRACIAS



US008455452B2

(12) **United States Patent**
Vega Carrasco et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,455,452 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jun. 4, 2013**

(54) **COMPOSITION AND USE OF A
LONG-ACTING ORAL BIOADHESIVE
ENDOPARASITICIDE GEL BASED ON
DORAMECTIN**

(75) Inventors: **Edgar Régulo Vega Carrasco**, Lima
(PE); **José Fernando Tang Ploog**, Lima
(PE); **Jorge Fabián Ruiz Herrera**, Lima
(PE); **Umberto Calderon Ojeda**, Lima
(PE)

(73) Assignee: **Agrovet Market, S.A.**, Lima (PE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 71 days.

(21) Appl. No.: **13/062,419**

(22) PCT Filed: **Aug. 28, 2009**

(86) PCT No.: **PCT/IB2009/006867**

§ 371 (c)(1),

(2), (4) Date: **Mar. 4, 2011**

(87) PCT Pub. No.: **WO2010/032113**

PCT Pub. Date: **Mar. 25, 2010**

(65) **Prior Publication Data**

US 2011/0160155 A1 Jun. 30, 2011

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 19, 2008 (PE) 001551-2008

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/70 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
USPC 514/30

(58) **Field of Classification Search**
USPC 514/30
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,756,474 A * 5/1998 Furstenau 514/30
6,893,652 B2 * 5/2005 Sabnis et al. 424/407

* cited by examiner

Primary Examiner — Elli Peselev

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — McNeely, Hare & War LLP;
Simana Rao, Esq.; William Hare, Esq.

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a bioadhesive endoparasiti-
cidal gel composition comprising doramectin, having a high
degree of adhesion to equine oral mucosa and having a sweet
flavor greatly facilitating the dosing thereof, methods for the
preparation thereof and methods for treating a condition com-
prising administering said composition.

26 Claims, No Drawings

1

COMPOSITION AND USE OF A LONG-ACTING ORAL BIOADHESIVE ENDOPARASITICIDE GEL BASED ON DORAMECTIN

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to PCT International Application No. PCT/IB2009/006867 filed on Aug. 28, 2009, which claims priority from Peruvian Patent Application No. 001551-2008, filed Sep. 19, 2008, said applications being wholly incorporated herein by reference.

BACKGROUND

Gastrointestinal helminthosis is a parasitic condition caused by nematodes of diverse families, such as the Strongylus type family. Parasitosis of this type causes serious gastrointestinal disorders which negatively and constantly affect the production and productivity of equine livestock.

For this reason, effective control of gastrointestinal helminthosis is of great importance and advantageously achievable through the use of suitable antihelmintic agents such as doramectin.

Doramectin (25-cyclohexyl-5-O-dimethyl-25-de(1-methylpropyl)avermectin A₁) is a biosynthetic drug derived from the fermentation of avermectin, from fermenting *Streptomyces avermitilis*, with an effect that is very similar to that of other avermectins in terms of spectrum and pharmacokinetics and absorption.

Doramectin is surprisingly a drug that has never before been used in the dosage form of an oral gel in equine livestock. In contrast, this chemical compound is administered to other species generally by parenteral administration, and infrequently by topical and oral administration due to limitations concerning the concentration of active ingredients together with the organoleptic and physicochemical characteristics of the compositions known up until the present.

U.S. Pat. No. 5,756,474 describes compositions of oral liquid solutions based on doramectin; however the compositions described by the mentioned patent do not include the dosage form of an oral gel. Additionally, the compositions described in the mentioned patent do not include within their physical characteristics adhesion to the oral cavity as an administration advantage which, in contrast, is considered in the present invention, together with the prolonged action of the drug and the palatability generated by the action of the sweetening agents.

U.S. Pat. No. 6,165,987 describes antihelmintic compositions based on the administration of drugs belonging to the avermectin and milbemycin groups, in combination with praziquantel; however the compositions described in the mentioned patent, like U.S. Pat. No. 5,756,474, do not consider the dosage form of a gel by relating only to injectable and oral liquid solutions. Additionally, the compositions described in the mentioned patent do not include within their physical characteristics adhesion to the oral cavity as an administration advantage which, in contrast, is considered in the present invention, together with the prolonged action of the drug and the palatability generated by the action of the sweetening agents.

U.S. Pat. No. 6,893,652 describes a combined endoparasiticide gel composition; however the compositions described by the mentioned patent do not include within their physical characteristics adhesion to the oral cavity as an administration advantage which, in contrast, is considered in

2

the present invention. Additionally, the compositions of the mentioned patent only include the combinations of moxidectin and praziquantel without considering doramectin.

SUMMARY

Gastrointestinal helminthosis is a parasitic condition caused by nematodes of diverse families causing serious gastrointestinal disorders in equine livestock. Control of this illness is of great importance and advantageously achievable through the use of suitable antihelmintic agents such as doramectin, which is a chemical compound widely administered by parenteral route and infrequently by oral route in liquid form due to the organoleptic and physicochemical characteristics of the compositions known up to the present. The present invention demonstrates that it is possible to administer doramectin in the dosage form of an oral gel at concentrations of up to 5.0% weight/volume, overcoming the organoleptic and physicochemical restrictions of the compositions known up to the present. Factors never heretofore included in oral endoparasiticide compositions based on doramectin, presenting a wide differential advantage compared with the compositions known up to the present. These and other features, objectives and advantages of the present invention will be appreciated by the person skilled in the art from the detailed description provided below in the present document, as well as in the attached claims.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention relates to a single-application, prolonged action bioadhesive endoparasiticide gel composition based on doramectin having a high degree of adhesion to the oral mucosa of treated mammals and having a sweet flavor greatly facilitating the dosing thereof, to methods for the preparation thereof and to its use as an endoparasiticide in mammals, mainly equines.

The present invention advantageously demonstrates, unlike the aforementioned patents, that it is possible to administer doramectin in the dosage form of an oral gel, at concentrations of up to 5.0% weight/volume, being long-acting and also having a sweet flavor and considerable adhesion to the oral cavity. Factors never heretofore included in oral endoparasiticide compositions based on doramectin, presenting a wide differential advantage compared with the compositions known up to the present.

For that reason the objectives of the present invention are to provide one or more of:

An oral endoparasiticide gel composition based on doramectin for equine livestock.

An oral endoparasiticide gel composition based on doramectin which maintains the mentioned active ingredient in solution at concentrations of up to 5.00% weight/volume.

A long-acting oral endoparasiticide gel composition based on doramectin which shows a proven effectiveness of up to 60 days after being administered.

An oral endoparasiticide gel composition based on doramectin with a sweet flavor which enhances the voluntary ingestion thereof.

An oral endoparasiticide gel composition with a high degree of adhesion to the mucosae of the oral cavity which reduces the probability of voluntary or involuntary expulsion thereof after being administered.

This composition of "oral bioadhesive endoparasiticide gel" comprises:

- a) from 0.50% to 5.00%; preferably from 1.00% to 4.00%; more preferably from 1.50% to 2.50% weight/volume of doramectin.
- b) from 1.00% to 10.00%; preferably from 2.00% to 5.00%; more preferably from 2.50% to 3.50% weight/volume of an organic solvent such as N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, benzyl alcohol, glycerol formal, similar components or mixtures thereof.
- c) From 10.00% to 60.00%; preferably from 20.00% to 50.00%; more preferably from 30.00% to 40.00% weight/volume of polyvinylpyrrolidone.
- d) From 25.00% to 95.00% volume/volume of a diluent such as propylene glycol, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, glycerin, polyethoxylated castor oil, macrogol 15 hydroxystearate, similar components or mixtures thereof.
- e) From 0.10% to 4.00%; preferably from 0.50% to 3.00%; more preferably from 1.00% to 2.50% of a sweetening agent such as sodium sucralose, sodium saccharin, sucrose, similar components or mixtures thereof.
- f) From 0.10% to 4.00%; preferably from 1.00% to 3.00%; more preferably from 1.50% to 2.50% weight/volume of a flavoring agent which is a natural or synthetic essence.
- g) From 0.10% to 1.00%; more preferably from 0.18% to 0.22% weight/volume of a preservative such as methylparaben, propylparaben, butylparaben, similar components or mixtures thereof.
- h) From 0.001% to 0.010%; more preferably from 0.0015% to 0.0025% weight/volume of a water-soluble azo dye, such as allura red dye, and similar components and mixtures thereof.

The effective amounts of the present invention can vary depending on the general state of health of the animal, the degree of infestation, the age of the animal and the infested organs. Generally, amounts of the present "long-acting oral bioadhesive endoparasiticide gel" sufficient for providing amounts of 200 micrograms of doramectin per kilogram of body weight of the infested equine livestock are suitable.

The present invention also provides a method for the preparation of a "long-acting oral bioadhesive endoparasiticide gel" composition comprising one or more of the following steps:

1. Mixing the doramectin, the preservative, the coloring agent and the organic solvent until forming solution "A".
2. Mixing the diluent with the sweetening agent until forming solution "B".
3. Mixing solution "B" with the polyvinylpyrrolidone until forming gel "C".
4. Mixing gel "C" with solution "A" until forming gel "D".
5. Mixing the flavoring agent with gel "D" until forming gel "E".
6. Mixing gel "E" in a vacuum to form an air-free endoparasiticide gel composition.

Example 1

Oral endoparasiticide gel composition based on Doramectin	
doramectin	2.000% w/v
sucralose	1.000% w/v
2-methylpyrrolidone	3.000% w/v
Apple essence	1.000% w/v

-continued

Oral endoparasiticide gel composition based on Doramectin	
allura red dye	0.002% w/v
methylparaben	0.180% w/v
propylparaben	0.020% w/v
polyvinylpyrrolidone	40.000% w/v
polyethylene glycol 300	QSF 100.000% v/v

10 Method of Preparation

1. Mixing the doramectin, methylparaben, propylparaben, allura red dye and 2-methyl pyrrolidone until forming solution "A".
2. Mixing the polyethylene glycol 300 with the sucralose until forming solution "B".
3. Mixing solution "B" with the polyvinylpyrrolidone until forming gel "C".
4. Mixing gel "C" with solution "A" until forming gel "D".
5. Mixing the apple essence with gel "D" until forming gel "E".
6. Mixing gel "E" in a vacuum to form an air-free oral endoparasiticide gel composition.

Example 2

Work Summary: Evaluation of the Efficacy of an Antiparasite Administered by Oral Route Containing Doramectin (doraQuest I.a®) for Control of Parasitosis in Equines

Evaluation of the tolerance and effectiveness against nematodes of an oral endoparasiticide gel composition based on doramectin at 2.00% weight/volume in naturally infected equines.

35 Study Site

The evaluation was performed in the Escuela de Equitación del Ejército (Riding School of the Army), located in the La Molina district in Lima, Peru, located at approximately 500 meters above sea level, with a temperate climate. The study was performed between the months of January to March 2007.

Animals

A total of 20 equines were incorporated in the study, comprising males and females of different ages, naturally infected with gastrointestinal parasites, and being selected by means of fecal studies using the Mc Master technique, the animals having figures above 200 eggs per gram of feces (epg), the "Strongylus" type eggs standing out, among others. The average age was five years (range: 3 to 9 years), with an average weight of 350 Kg.

To assign the animals to the work groups, they were listed in decreasing order according to the egg count per gram of feces to subsequently be equally distributed into each of the two experimental groups.

55 Experimental Groups

Control Group: 10 untreated equines

Treated Group: 10 equines treated with the oral endoparasiticide gel composition of the present invention.

All the animals were kept under the same handling conditions and environmental effects throughout the evaluation period in the facilities of the Escuela de Equitación del Ejército del Perú (Riding School of the Peruvian Army).

Fecal Parasitological Analyses conducted

Throughout the study period, fecal samples of the selected animals were collected and identified, being analyzed by means of floating and Mc Master methods at 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 63 and 70 days after treatment.

Analysis of the Results

The percentage of efficacy was determined by means of the formula described by Powers et al. (1982), where:

$$\% \text{ efficacy} = \frac{\text{Arithmetic mean control group} - \text{Arithmetic mean treated group}}{\text{Arithmetic mean control group}} \times 100$$

The efficacy was evaluated according to the following criterion:

Highly effective >98%

Effective 90-98%

Aid in control 80-89%.

Insufficiently active <80% (not recordable)

The results were expressed in percentages of efficacy for the drug under evaluation. (MERCOSUR 1998)

Results

The first fecal parasitological evaluation provided an arithmetic average of 595 *Strongylus* type parasite eggs per gram of feces. These results are seen in Table 1.

All the positively diagnosed animals treated with the composition of the present invention responded to therapy showing a total reduction of the number of *Strongylus* type eggs present in feces from day 7 post-treatment up to day 63.

Conclusion

The results obtained in the present study determined that the oral endoparasiticide gel of the present invention:

was highly effective against *Strongylus* type eggs in equine livestock up to day 66.

was effective against *Strongylus* type eggs in equine livestock up to day 70.

no local or systemic adverse reactions or abnormalities were observed in the health that could be attributed to treatment with the composition of the present invention in any of the treated animals.

TABLE 1

Arithmetic average of parasite eggs per gram of feces (epg) by means of the McMaster technique and efficacy percentage of the oral endoparasiticide gel of the present invention in treated equines at 0, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63 and 70 days post-treatment. January-March, La Molina - Peru, 2007.										
Classification of the eggs	Control Before Tx	Treatment Number of eggs per animal (% efficacy)								
		Oral endoparasiticide gel Post-treatment (days)								
		7	14	21	28	35	42	49	63	70
<i>Strongylus</i> type eggs	EPG	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	595	0	0	0	0	0	0	0	0	50
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(91.6)

The invention claimed is:

1. A bioadhesive endoparasiticide gel composition comprising:

- from about 0.5% to about 5% weight/volume of doramectin;
- from about 1% to about 10% weight/volume of an organic solvent;
- from about 10% to about 60% weight/volume of polyvinylpyrrolidone;
- from about 25% to about 95% weight/volume of a diluent;
- from about 0.1% to about 5% weight/volume of a sweetening agent;

f. from about 0.1% to about 4% weight/volume of a flavoring agent;

h. from about 0.1% to about 1% weight/volume of a preservative; and

i. from about 0.001% to about 0.01% weight/volume of a coloring agent.

2. The composition of claim 1, wherein the doramectin is present at a range of about 1.5% to about 2.5% weight/volume.

3. The composition of claim 1, wherein the organic solvent is present at a range of about 2.5% to about 3.5% weight/volume.

4. The composition of claim 1, wherein the organic solvent comprises one or more of N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, benzyl alcohol, glycerol formal, and mixtures thereof.

5. The composition of claim 1, wherein polyvinylpyrrolidone is present at a range of about 35% to about 45% weight/volume.

6. The composition of claim 1, wherein the diluent comprises one or more of propylene glycol, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, glycerin, polyethoxylated castor oil, macrogol 15 hydroxystearate, and mixtures thereof.

7. The composition of claim 1, wherein the sweetening agent is present at a range of about 0.5% to about 1.5% weight/volume.

8. The composition of claim 1, wherein the sweetening agent comprises one or more of sodium sucralose, sodium saccharin, sucrose, and mixtures thereof.

9. The composition of claim 1, wherein the flavoring agent is present at a range of about 1.5% to about 2.5% weight/volume.

10. The composition of claim 1, wherein the flavoring agent comprises one or more of a natural or synthetic essence of fruit.

11. The composition of claim 1, wherein the preservative is present at a range of about 0.18% to about 0.22% weight/volume.

12. The composition of claim 1, wherein the preservative comprises one or more of methylparaben, propylparaben, butylparaben, and mixtures thereof.

13. The composition of claim 1, wherein the coloring agent is present at a range of about 0.0015% to about 0.0025%.

14. The composition of claim 1, wherein the coloring agent comprises a water-soluble azo dye.

15. A method of treating a mammal suffering from a parasitic condition, comprising applying an endoparasiticide gel comprising doramectin to the oral cavity of the mammal, the endoparasiticide gel comprising:

- from about 0.5% to about 5% weight/volume of doramectin;

7

- b. from about 1% to about 10% weight/volume of an organic solvent;
- c. from about 10% to about 60% weight/volume of polyvinylpyrrolidone;
- d. from about 25% to about 95% weight/volume of a diluent;
- e. from about 0.1% to about 5% weight/volume of a sweetening agent;
- f. from about 0.1% to about 4% weight/volume of a flavoring agent;
- h. from about 0.1% to about 1% weight/volume of a preservative; and
- i. from about 0.001% to about 0.01% weight/volume of a coloring agent.

16. The method of claim 15, wherein the mammal is an equidae.

17. The method of claim 15, wherein doramectin is administered to the mammal in an amount of about 200 µg per kg of body weight.

18. The method of claim 15, wherein the endoparasiticide gel is applied in an amount of about 1 mL per 100 kg of body weight.

19. A method for preparing an oral endoparasiticide gel composition comprising:

- a. mixing doramectin, a preservative, a coloring agent and an organic solvent until forming a solution "A",
- b. mixing a diluent with a sweetening agent until forming a solution "B",

8

- c. mixing solution "B" with polyvinylpyrrolidone until forming a gel "C",
- d. mixing gel "C" with solution "A" until forming a gel "D",
- e. mixing a flavoring agent with gel "D" until forming a gel "E".

20. The method of claim 19, further comprising the step of mixing gel "E" in a vacuum to form an air-free endoparasiticide gel composition.

21. The method of claim 19, wherein the preservative comprises one or more of methylparaben, propylparaben, butylparaben, and mixtures thereof.

22. The method of claim 19, wherein the coloring agent comprises a water-soluble azo dye.

23. The method of claim 19, wherein the organic solvent comprises one or more of N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, benzyl alcohol, glycerol formal, and mixtures thereof.

24. The method of claim 19, wherein the diluent comprises one or more of propylene glycol, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, glycerin, polyethoxylated castor oil, macrogol 15 hydroxystearate, and mixtures thereof.

25. The method of claim 19, wherein the sweetening agent comprises one or more of sodium sucralose, sodium saccharin, sucrose, and mixtures thereof.

26. The method of claim 19, wherein the flavoring agent comprises one or more of a natural or synthetic essence of fruit.

* * * * *

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
25 de marzo de 2010 (25.03.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/032113 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/7048 (2006.01) *A61P 33/10* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2009/006867

(22) Fecha de presentación internacional:
28 de agosto de 2009 (28.08.2009)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
001551-2008
19 de septiembre de 2008 (19.09.2008) PE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **AGROVET MARKET S.A.** [PE/PE]; Avenida Canada 3798, San Luis, Lima 30 (PE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **VEGA CARRASCO, Edgar Régulo** [PE/PE]; Avenida Canada 3798, San Luis, Lima 30 (PE). **TANG PLOOG, José Fernando** [PE/PE]; Avenida Canada 3798, San Luis, Lima 30 (PE). **RUIZ HERRERA, Jorge Fabián** [PE/PE]; Las Aymaras 162, Ate, Lima 03 (PE). **CALDERON OJEDA, Umberto** [PE/PE]; Avenida Canada 3798, San Luis, Lima 30 (PE).

(74) Mandatario: **CALDERON OJEDA, Umberto**; Avenida Canada 3798, San Luis, Lima 30 (PE).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))
- sobre la calidad de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicada:

- sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe (Regla 48.2(g))

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: COMPOSITION AND USE OF A LONG-ACTING ORAL BIOADHESIVE ENDOPARASITICIDE GEL BASED ON DORAMECTIN

(54) Título : COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO DE LARGA ACCIÓN A BASE DE DORAMECTINA

(57) Abstract: The present invention relates to the composition of an oral bioadhesive endoparasiticide gel based on doramectin, having a high degree of adhesion to equine oral mucosa and having a sweet flavour greatly facilitating the dosing thereof, procedures for the preparation and the utilisation thereof. Gastrointestinal helminthosis is a parasitic condition caused by nematodes of diverse families occasioning serious gastrointestinal disorders in equine livestock. Control of this illness is of great importance and advantageously achievable through the employment of appropriate antihelminthic agents such as doramectin, being a chemical compound widely administered by parenteral route and infrequently by oral route in liquid form due to the organoleptic and physicochemical characteristics of the compositions known up to the present. The present invention demonstrates that it is possible to administer doramectin in the pharmaceutical form of an oral gel at concentrations of up to 5.0% weight/volume, overcoming the organoleptic and physicochemical restrictions of the compositions known up to the present. Factors never heretofore included in oral endoparasiticide compositions based on doramectin, presenting a wide differential advantage compared with the compositions known up to the present. These and other characteristics, objectives and advantages of the present invention will be appreciated by those skilled in the art from the detailed description provided below in the present document, together with the attached claims.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a la composición de un gel bioadhesivo endoparasiticida a base de doramectina, con un alto nivel de adhesión a la mucosa oral equina y con un sabor dulce que facilita enormemente su dosificación, a procedimientos para su preparación y a su utilización. La helmintosis gastrointestinal es una afección parasitaria causada por nematodos de diversas familias que ocasionan importantes trastornos gastrointestinales en el ganado equino. El control de esta enfermedad es de gran importancia y favorablemente alcanzable mediante el empleo de agentes antihelmínticos adecuados tales como la doramectina, que es un compuesto químico administrado ampliamente por la vía parenteral y poco frecuentemente por la vía oral en forma líquida debido a las características organolépticas y fisicoquímicas

[Continúa en la página siguiente]

WO 2010/032113 A2



de las composiciones conocidas hasta la fecha. La presente invención demuestra que es posible administrar doramectina bajo la forma farmacéutica de gel oral, a concentraciones de hasta 5,0% peso/volumen, superando las limitantes organolépticas y físicoquímicas de las composiciones conocidas hasta la fecha. Factores, nunca antes incluidos en composiciones endoparasiticidas orales a base de doramectina, que presentan una amplia ventaja diferencial frente a las composiciones conocidas a la fecha. Estas y otras características, objetivos y ventajas de la presente invención serán apreciadas por los expertos en la materia a partir de la descripción detallada expuesta mas adelante en el presente documento, así como en las reivindicaciones adjuntas.

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere a la composición de un gel bioadhesivo endoparasiticida a base de doramectina, de acción prolongada con una sola aplicación, con un alto nivel de adhesión a la mucosa oral de los mamíferos tratados y con un sabor dulce que facilita enormemente su dosificación, a procedimientos para su preparación y a su uso como endoparasiticida en mamíferos, principalmente equinos.

La helmintosis gastrointestinal es una afección parasitaria causada por nemátodos de diversas familias, entre ellas particularmente importantes las del tipo *Strongylus*. Este tipo de parasitosis ocasiona importantes trastornos gastrointestinales que inciden negativamente y de manera constante, en la producción y productividad del ganado equino.

Debido a esta razón, el control eficaz de la helmintosis gastrointestinal es de gran importancia y favorablemente alcanzable mediante el empleo de agentes antihelmínticos adecuados tales como la doramectina.

La doramectina (25-ciclohexil-5-0 dimetil-25-de(1-metil-propil)avermectina A1) es una droga biosintética derivada de la fermentación de la avermectina, a partir de un fermentado de *Streptomyces avermitilis*, con efecto muy similar al de otras avermectinas, tanto en espectro como farmacocinética y absorción.

Sorprendentemente, la doramectina es una droga nunca antes utilizada bajo la forma farmacéutica de gel oral en ganado equino. En contraste, este compuesto químico es administrado a otras especies generalmente por la vía parenteral y poco frecuentemente por la vía tópica y oral debido a limitaciones en cuanto a la concentración de principios activos conjuntamente con las características organolépticas y fisicoquímicas de las composiciones conocidas hasta la fecha.

La patente US N° 5.756.474 describe composiciones de soluciones orales líquidas a base de doramectina; sin embargo las composiciones descritas por la referida patente no abarcan la forma farmacéutica de gel oral. Adicionalmente las composiciones descritas en la referida patente, no incluyen dentro de sus características físicas la adhesión a la cavidad oral como una ventaja de administración que en contraste, si es considerada en la presente invención conjuntamente con la acción prolongada del fármaco y la palatabilidad generada por la acción de los agentes edulcorantes.

La patente US N° 6.165.987 describe composiciones antihelmínticas basadas en la administración de fármacos pertenecientes a los grupos de las avermectinas y milbemicinas, en combinación con el prazicuantel; sin embargo las composiciones descritas por la referida patente, al igual que la patente US N° 5.756.474, no consideran la forma farmacéutica de gel al referirse solamente a soluciones líquidas orales e inyectables. Adicionalmente las composiciones descritas en la referida patente no incluyen dentro de sus características físicas la adhesión a la cavidad oral como una ventaja de administración que en contraste, si es considerada en la presente invención conjuntamente con la acción prolongada del fármaco y la palatabilidad generada por la acción de los agentes edulcorantes.

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

La patente US N° 6.893.652 describe una composición de gel endoparasitica en combinación; sin embargo las composiciones descritas por la referida patente no incluyen dentro de sus características físicas la adhesión a la cavidad oral como una ventaja de administración que en contraste, si es considerada en la presente invención. Adicionalmente, las composiciones de la referida patente solamente abarcan las combinaciones de moxidectina y prazicuantel sin considerar la doramectina

La presente invención demuestra favorablemente, a diferencia de las patentes antes mencionadas, que es posible administrar doramectina bajo la forma farmacéutica de gel oral, a concentraciones de hasta 5,0% peso/volumen, de larga acción y que adicionalmente presenta un sabor dulce y gran adhesión a la cavidad oral. Factores nunca antes incluidos en composiciones endoparasitarias orales a base de doramectina, que presentan una amplia ventaja diferencial frente a las composiciones conocidas a la fecha.

Por tal motivo la presente invención tiene por objetivos proporcionar:

- Una composición de gel oral endoparasitica a base de doramectina para el ganado equino.
- Una composición de gel oral endoparasitica a base de doramectina que mantenga en solución concentraciones de hasta 5,00% peso/volumen del referido principio activo.
- Una composición de gel oral endoparasitica a base de doramectina de larga acción que manifieste una efectividad comprobada de hasta 60 días después de ser administrado.
- Una composición de gel oral endoparasitica a base de doramectina con sabor dulce que fomente la ingestión voluntaria de la misma.
- Una composición de gel oral endoparasitica con un alto grado de adhesión a las mucosas de la cavidad oral que reduzca la probabilidad de expulsión voluntaria o involuntaria del mismo luego de ser administrado.

Esta composición de "Gel Oral Endoparasitica Bioadhesivo" comprende:

- a) De 0,50% a 5,00%; preferiblemente de 1,00% a 4,00%; más preferiblemente de 1,50% a 2,50% peso/volumen de doramectina.
- b) De 1,00% a 10,00%; preferiblemente de 2,00% a 5,00%; más preferiblemente de 2,50% a 3,50% peso/volumen de un solvente orgánico como la N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, alcohol bencílico, glicerolformal, componentes similares o sus mezclas.
- c) De 10,00% a 60,00%; preferiblemente de 20,00% a 50,00%; más preferiblemente de 30,00% a 40,00% peso volumen de polivinilpirrolidona.
- d) De 25,00% a 95,00% volumen/volumen de un diluyente como el propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, glicerina, aceite de ricino polietoxilado, macrogol 15 hiroxiestearato, componentes similares o sus mezclas.
- e) De 0,10% a 4,00%; preferiblemente de 0,50% a 3,00%; más preferiblemente de 1,00% a 2,50% de un agente edulcorante como sucralosa sódica, sacarina sódica, sacarosa, componentes similares o sus mezclas

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

- f) De 0,10% a 4,00%; preferiblemente de 1,00% a 3,00%; más preferiblemente de 1,50% a 2,50% peso volumen de un agente aromatizante que es una esencia natural o sintética.
- g) De 0,10% a 1,00%; más preferiblemente de 0,18% a 0,22% peso/volumen de un agente conservante como metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, componentes similares o sus mezclas.
- h) De 0,001% a 0,010%; más preferiblemente de 0,0015% a 0,0025% peso/volumen de un agente colorante azoico e hidrosoluble. Componentes similares y sus mezclas.

Las cantidades eficaces de la presente invención pueden variar dependiendo del estado general de salud del animal, el grado de infestación, la edad del animal y los órganos infestados. En general son adecuadas cantidades del presente "gel oral endoparasiticide bioadhesivo de larga acción" suficientes para proporcionar cantidades de 200 microgramos de doramectina por kilogramo de peso corporal del ganado equino infestado.

La presente invención también proporciona un método para la preparación de una composición de "gel oral endoparasiticide bioadhesivo de larga acción" que comprende uno o más de los siguientes pasos:

1. Mezclar la doramectina, el agente conservante, el agente colorante y el solvente orgánico hasta formar la solución "A".
2. Mezclar el diluyente con el agente edulcorante hasta formar la solución "B".
3. Mezclar la solución "B" con la polivinilpirrolidona hasta formar el gel "C".
4. Mezclar el gel "C" con la solución "A" hasta formar el gel "D".
5. Mezclar el agente aromatizante con el gel "D" hasta formar el gel "E".
6. Mezclar el gel "E" en vacío, para formar una composición del gel oral endoparasiticide que está libre de aire.

Ejemplo 1

Composición de gel oral endoparasiticide a base de Doramectina

doramectina	2,000	%	p/v
sucralosa	1,000	%	p/v
2-metil pirrolidona	3,000	%	p/v
esencia de manzana	1,000	%	p/v
colorante rojo allura	0,002	%	p/v
metilparabeno	0,180	%	p/v
propilparabeno	0,020	%	p/v
polivinilpirrolidona	40,000	%	p/v
polietilenglicol 300	c. s. p	100,000	% v/v

Método de preparación

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

1. Mezclar la doramectina, metilparabeno, propilparabeno, colorante rojo allura y la 2-metilpirrolidona hasta formar la solución "A".
2. Mezclar el polietilenglicol 300 con la sucralosa hasta formar la solución "B".
3. Mezclar la solución "B" con la polivinilpirrolidona hasta formar el gel "C".
- 5 4. Mezclar el gel "C" con la solución "A" hasta formar el gel "D".
5. Mezclar la esencia de manzana con el gel "D" hasta formar el gel "E".
6. Mezclar el gel "E" en vacío, para formar una composición del gel oral endoparasitico que está libre de aire.

10 Ejemplo 2: Resumen del trabajo : Evaluación de la eficacia de un antiparasitario vía oral conteniendo doramectina (doraQuest I.a ®) para el control de la parasitosis en equinos.

Evaluación de la tolerancia y efectividad contra nemátodos de una composición de gel oral endoparasitico a base de doramectina al 2,00% peso/volumen en equinos naturalmente infectados.

15 Lugar de estudio

La evaluación se realizó en la Escuela de Equitación del Ejército, ubicado en el distrito de La Molina, en el Departamento de Lima-Perú, ubicado a aproximadamente 500 msnm, con clima templado. El estudio se realizó entre los meses de enero a marzo del 2007.

20 Animales

Fueron incorporadas al estudio un total de 20 equinos, entre machos y hembras de diferentes edades, naturalmente infectados con parásitos gastrointestinales, siendo seleccionados mediante el estudio de las heces con la técnica de Mc master, los animales que contaban con cifras superiores a los 200 huevos por gramo de heces (hpg), destacando los huevos tipo "Strongylus" entre otros. La
25 edad promedio fue de cinco años (rango: 3 a 9 años), con un peso promedio de 350 Kg.

Para asignar los animales a los grupos de trabajo, estos fueron listados en orden decreciente de acuerdo al recuento de huevos por gramo de heces, para posteriormente ser distribuidos equitativamente en a cada uno de los dos grupos experimentales.

30 Grupos Experimentales

Grupo Control: 10 equinos no tratados

Grupo Tratado: 10 equinos tratados con la composición de gel oral endoparasitico de la presente invención.

35 Todos los animales fueron mantenidos bajo las mismas condiciones de manejo y efectos medio ambientales, durante todo el periodo de evaluación, en las instalaciones de la Escuela de Equitación del Ejército del Perú.

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

Análisis coproparasitológicos realizados

Durante el periodo del estudio, se recolectaron e identificaron muestras fecales de los animales seleccionados, siendo analizadas mediante los métodos de flotación y Mc Master a los 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 63 y 70 días posteriores al tratamiento.

5 Análisis de los resultados

El porcentaje de eficacia se determinó mediante la fórmula descrita por Powers *et al.* (1982), donde:

$$10 \quad \% \text{ eficacia} = \frac{\text{Media aritmética grupo control} - \text{Media aritmética grupo tratado}}{\text{Media aritmética grupo control}} \times 100$$

La eficacia fue evaluada de acuerdo al siguiente criterio:

- Altamente efectivo > 98%
- Efectivo 90-98%
- 15 • Ayuda en el control 80-89%.
- Insuficientemente activo < 80% (no registrable)

Los resultados fueron expresados en porcentajes de efectividad para la droga bajo evaluación. (MERCOSUR 1998)

20 Resultados

La primera evaluación coproparasitológica entregó un promedio aritmético de 595 huevos de parásitos tipo *Strongylus* por gramo de heces. Estos resultados se aprecian en el cuadro N°1 del presente documento.

- 25 La totalidad de animales diagnosticados positivos tratados con la composición de la presente invención respondieron a la terapia manifestando una reducción total del número de huevos tipo *Strongylus* presentes en heces desde el día 7 post tratamiento hasta el día 63.

Conclusión

- 30 Los resultados obtenidos en el presente estudio determinaron que el gel oral endoparasitico de la presente invención:

- Fue altamente efectivo contra huevos tipo *Strongylus* en ganado equino hasta el día 66.
- Fue efectivo contra huevos tipo *Strongylus* en ganado equino hasta el día 70.
- No se observaron reacciones adversas locales o sistémicas ni anormalidades en la salud atribuibles al tratamiento con la composición de la presente invención en ninguno de los
- 35 animales tratados.

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ORAL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

Cuadro 1. Promedio aritmético de huevos de parásitos por gramo de heces (hpg) mediante la técnica de McMaster y porcentaje de eficacia del gel oral endoparasiticida de la presente invención en equinos tratados a los 0, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63 y 70 días post tratamiento. Enero - marzo, La Molina - Perú, 2007.

[illegible]

15

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

REIVINDICACIONES

1. Composición de gel endoparasiticide bioadhesivo de larga acción que comprende: 0,50% a 5,00% peso/volumen de doramectina; 1,00% a 10,00% peso/volumen de un solvente orgánico; 10,00% a 60,00% peso/volumen de polivinilpirrolidona; 25,00% a 95,00% volumen/volumen de un diluyente; 0,10% a 5,00% peso/volumen de agente edulcorante 0,10% a 4,00% peso/volumen de agente aromatizante; 0,10% a 1,00% de un agente conservante; y 0,001% a 0,010% peso/volumen de un agente colorante.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la doramectina está presente en un 1,5% a 2,5% peso/volumen.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el solvente orgánico está presente en un 2,5% a 3,5% peso/volumen.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el solvente orgánico es N-metil-2- pirrolidona, 2-pirrolidona, alcohol bencílico, glicerolformal, componentes similares o sus mezclas.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la polivinilpirrolidona está presente en un 35% a 45% peso volumen.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente diluyente es propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, glicerina, aceite de ricino polietoxilado, macrogol 15 hidroxistearato, componentes similares o sus mezclas.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el agente edulcorante está presente en un 0,5% a 1,5% peso/volumen.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente edulcorante es sucralosa sódica, sacarina sódica, sacarosa, componentes similares o sus mezclas.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el agente aromatizante está presente en un 1,5% a 2,5% peso/volumen.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el agente aromatizante es una esencia natural o sintética que refiera principalmente a frutas, particularmente a la manzana.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el agente conservante está presente en un 0,18% a 0,22% peso/volumen.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el agente conservante es metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, componentes similares o sus mezclas.
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el agente colorante está presente en un 0,0015% a 0,0025%.
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el agente colorante es un colorante azoico hidrosoluble, particularmente el rojo allura AC E 129, componentes similares o sus mezclas.

COMPOSICIÓN Y USO DE UN GEL ENDOPARASITICIDA BIOADHESIVO A BASE DE DORAMECTINA

15. Utilización de un gel endoparasitida a base de doramectina por la vía oral en mamíferos homeotermos, particularmente en equinos.
- 5 16. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para administrar un medicamento para el tratamiento y control de la infección e infestación por endoparásitos en un animal homeotermo, que comprende administrar por vía oral a dicho animal una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
17. Utilización según la reivindicación 16, en la que dicho mamífero es un équido.
- 10 18. Utilización según la reivindicación 17, en la que dicha composición se administra para suministrar, a dicho équido, doramectina en una cantidad de 200 µg de doramectina por kilogramo de peso corporal a razón de 1mL por cada 100 Kg de peso corporal.
19. Método de preparación de una composición según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
- 15 a. Mezclar la doramectina, el agente conservante, el agente colorante y el solvente orgánico hasta formar la solución "A".
- b. Mezclar el diluyente con el agente edulcorante hasta formar la solución "B".
- c. Mezclar la solución "B" con la polivinilpirrolidona hasta formar el gel "C".
- d. Mezclar el gel "C" con la solución "A" hasta formar el gel "D".
- e. Mezclar el agente aromatizante con el gel "D" hasta formar el gel "E".
- 20 20. Método según la reivindicación 19, que comprende además la etapa:
- f. Mezclar el gel "E" en vacío, para formar una composición del gel endoparasitida que está libre de aire.
21. Método según la reivindicación 19 o 20, en el que el agente conservante es metiparabeno, propilparabeno, butilparabeno, componentes similares o sus mezclas.
- 25 22. Método según la reivindicación 19 o 20, en el que el agente colorante es un colorante azoico hidrosoluble, particularmente el rojo allura AC E 129, componentes similares o sus mezclas.
23. Método según la reivindicación 19 o 20, en el que el solvente orgánico es N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, alcohol bencílico, glicerolformol, componentes similares o sus mezclas.
- 30 24. Método según la reivindicación 19 o 20, en el que el agente diluyente es propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, glicerina, aceite de ricino polietoxilado, macrogol 15 hidroxiestearto, componentes similares o sus mezclas.
25. Método según la reivindicación 19 o 20, en el que el agente edulcorante es sucralosa sódica, sacarina sódica, sacarosa, componentes similares o sus mezclas.
- 35 26. Método según la reivindicación 19 o 20, en el que el agente aromatizante es una esencia natural o sintética que refiera principalmente a frutas, particularmente a la manzana.